FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

ANNEE 1962.

N° 973

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

Lucette LAFILLE née ALGRET

le 7 janvier 1933 à EVRON (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES AVEC HYPERLIPIDEMIE.

Président: M. LEMAIRE, professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LAFILLE

Prénom : Lucette

Nom de jeune fille : ALGRET

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

LAFILLE (Lucette).- Contribution à l'étude des ictères avec hyper lipidémie. Paris, 1962 88 p.

Th.Méd.(Et.), Paris, 1962.
N°).

2

LAFILLE (Lucette).- Contribution à l'étude des ictères avec hyper lipidémie. Paris, 1962 88 p.

Th.Méd.(Et.), Paris, 1962.
N°).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

3

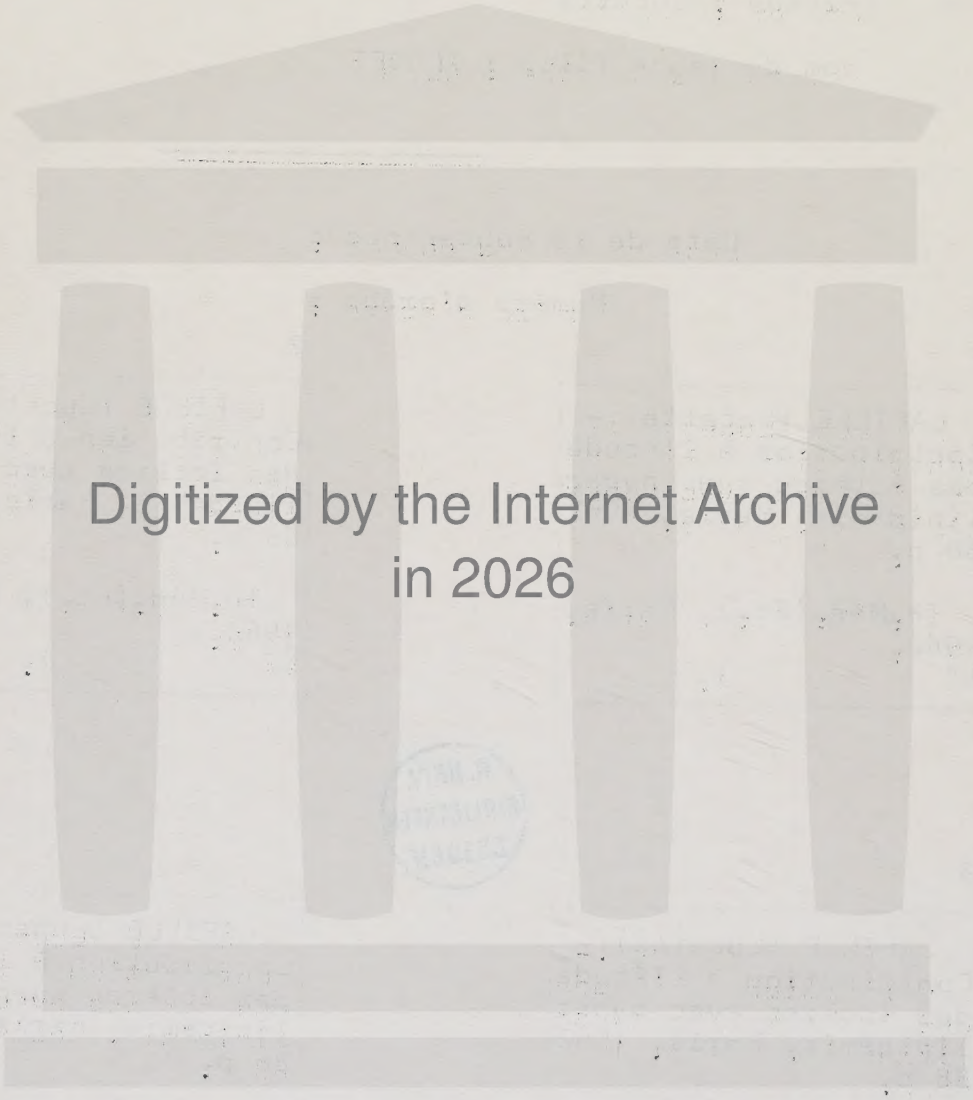
LAFILLE (Lucette).- Contribution à l'étude des ictères avec hyper lipidémie. Paris, 1962 88 p.

Th.Méd;(Et.), Paris, 1962.
N°).

4

LAFILLE (Lucette).- Contribution à l'étude des ictères avec hyper lipidémie. Paris, 1962 88 p.

Th.Méd.(Et.), Paris, 1962.
N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0023

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

ANNEE 1962. N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

p a r

Lucette LAFILLE née ALGRET
le 7 janvier 1933 à EVRON (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES AVEC HYPERLIPIDEMIE.

Président: M. LEMAIRE, professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN..... Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR..... Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Anatomie	DELMAS A.
Anatomie pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN J.
Biochimie médicale	JAYLE M.-F. SCHAPIRA G.
Biologie appliquée à l'Education physique	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	FAUVERT R.
Cancérologie médicale & sociale	BERNARD J.
Embryologie	GIROUD A.
Histoire Med. & chirurgie (Lariboisière)	N..
Histologie	VERNE J.
Hygiène & méd.préventive	JOANNON P.
Médecine du travail	DESOILLE H.
Médecine légale	PIEDELIEVRE R.
Microbiologie (Bactério. & virologie)	FASQUELLE R.
Parasitologie	GALLIARD H.
Pathologie chirurgicale	HUGUIER G.
Pathologie exotique	LAVIER G.
Pathologie expérimentale & comparée.	MERKLEN F.-P.
Pathologie médicale	MILLIEZ P.
Pathologie respiratoire	TURIAF J.
Pathologie & thérapeutique générales.	BOUDIN G.
Pharmacologie	CHEYMOL J.

Physiologie	BINET L.
	BARGETON D.
Physio. & pathologie obstétricale	LEPAGE F.
Physique médicale	DOGNON A.
	DJOURNO A.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
Technique chirur. & Chirur. expérimentale	N..
Thérapeutique	CONTE M.

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ P.
	POLONOVSKI J.
Biologie médicale	BOURLIERE F.
Embryologie	TUCHMANN H.
Hygiène & médecine préventive	DEPARIS M.
Parasitologie	BRUMPT L.-C.
Pathologie chirurgicale	LAURENCE G.
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT J.
Physique médicale	KELLERSHOHN L.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirur;(Necker)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN M.
Beaujon	LORTAT-JACOB J.-L.
Cochin	LEGER L.
Hôtel-Dieu	PATEL J.
Cliniques chirur.Pitié	CORDIER G.
St-Antoine	GOSSET J.
Salpêtrière	SICARD A.
Tenon	OLIVIER Cl.
Clinique chirur;infant & ortho(Enfants Mal.)	FEVRE M.
Clinique chirur.ortho & réparat. (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE R.
Clinique chirur.cardio-vascul.(Broussais)	GAUDART d'ALLAINES(F.de)
Clinique chirur.pleuro-pulmo.(Laënnec)	MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique de Génétique méd.(Enfants-Mal.)	LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO P.
Clinique mal. cutanées & syphil(St-Louis)	DEGOS R.
Clinique maladies enfants(Enfants-Mal.)	CATHALA J.
Clinique mal. infectieuses(Cl-Bernard)	MOLLARET P.
Clinique mal.mentales & encéphal(St-Anne)	DELAY J.
Clinique mal.métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique mal.du sang(Broussais)	MARCHAL G.
Clinique mal.système nerveux(Salpêtrière)	CASTAIGNE P.

Cliniques médicales.	Boucicaut	LENEGRE J.
	Broussais	SOULIE P.
	Cochin	JUSTIN-BESANCON L.
	Cochin	BROUET G.
	Hôtel-Dieu	BARIETY M.
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS G.
	St-Antoine	KOURILSKY R.
Clinique méd.d'Hydro.thérapeutique et climatologie(Bichat)		DEBRAY C.
Clinique méd.propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & maladies de nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN R.
Cliniques obstétri.	Baudelocque	LACOMME M.
	Foch (Suresnes)	MERGER R.
Clinique obstétri.& gynéco.(Port-Royal)		VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryng.(Lariboisière)		AUBRY M.
Clinique pédiatrie & puéri.(St-Vincent-Paul)		LELONG M.
Clinique pédiatrie sociale (Enfants-Mal.)		MARIE J.
Clinique pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD E.
Clinique neuro-psych.infant.(Salpêtrière)		MICHAUX L.
Clinique rhumato.méd.& sociale(Cochin)		COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME M.
Clinique thérapeut.chirur. (V augirard)		ROUX M.
Clinique thérapeut.méd.(St-Antoine)		LEMAIRE A.
Clinique toxicologique		GAULTIER M.
Clinique traumatologique		PADOVANI P.
Séméiologie médicale		DOMART A.
Séméiologie & clinique chirurgicales		POILLEUX F.
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE R.
Hygiène & clinique 1re enfance(Trousseau)		TURPIN R.

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR H.
	LHERMITTE F.
	PEQUIGNOT H.

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie	CABROL C. COUINAUD C. GILLOT C. OLIVIER G.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle) pr. s. ch: ABELANET R. BUSSER F. CHOMETTE G. GOUYGOU Ch. m. conf. NEZELOFF Ch. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie	KERN E. VOURC'H G.
Bactériologie	BARBIER P. CHRISTOL D. LE MINOR L. TOURNIER P.
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON R. CARTIER P. DREYFUS J.-Cl. GONNARD P. KRUH J. JEROME H.
Biologie appliquée Ed. Phys. & Sports	PLAS F.
Carcinologie	BOIRON M. DENOIX P. MATHE G. SELIGMANN M.
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE J. DUPERRAT B.
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD C.
Hématologie	BESSIS M. BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J. DUHAMEL G.
Histologie	COUJARD R.pr.s.ch. MAROIS M. RACADOT J.

Hydrologie	BESANCON F. CORNET A.
Hygiène	BOYER J. pr. s. ch. BLANCHER G. CORRE-HURST (Mlle L.) SAPIN-JALOUSTRE H.
Maladies infectieuses	BASTIN R. DUPONT V.
Médecine légale	DEROBERT L. pr. s. ch. FOURNIER E. GUENIOT M. HADENGUE A.
Médecine du travail	ALBAHARY C.
Neuro-chirurgie	PERTUISET B.
Obstétrique	GRANJON A. HERVET E. LE LORIER G. LEVY J. MORIN P. MUSSET R. ROBEY M. SENEZE J. SUREAU C. THOYER-ROZAT J.
Ophtalmologie	BREGEAT P. DUBOIS A. SARAUX H.
Orthopédie	JUDET R. MEARY R. POSTEL M. RAMADIER J.
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN J. PIALOUX P.
Parasitologie	GOLVAN Y. LAPIERRE J.
Pathologie-chirurgicale	BARCAT J. BINET J.-P. CAUCHOIX J. CERBONNET G. CHATELIN C.L. DUBOST Ch. DUBOST Cl. FAUREL J. FLABEAU F. GARBAY M.

athologie irurgicale	GARNIER H. GAUDART d'ALLAINES(Cl) GERMAIN A. LATASTE J. LEVEQUE B. LOYGUE J. MERCADIER M. NATALI J. PELLERIN D. PERROTIN J. ROBERT H. THOMERET G.
athologie xotique	SCHNEIDER J.
athologie xpérimentale	BENHAMOU J.-P. BERTHAUX P. BOIVIN P. CROSNIER J. HARTMANN L. LOEPER J. MAURICE J. NIKOL Cl. RICHET G.
athologie édicale	AUSSANNAIRE M. BOUVIER J. BOUVRAIN Y. BRICAIRE H. BRISSAUD H. BROCARD H. BUGE A. CATINAT J. CHRETIEN J. COBLENTZ B. CONTAMIN F. COURY C. ETIENNE J.-P. FREZAL J. FRITEL D. HENNEQUET A. HIMBERT J. HOUSSET E. LAROCHE Cl. LESOBRE R. MACREZ C. MOREU L. NICK J. ROYER P. TOURNEUR R. WOLFROMM R.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH R. LAFOURCADE J. LEPERCQ G. MANDE R. MOZZICONACCI P. POLONOVSKI C. ROSSIER R. VIALATTE J.
Pharmacologie	BOISSIER J. LECHAT P.
Physiologie	BARRES G. DEJOURS P. DURAND J. GIRARD m. conf. HUGELIN A. SCHERRER J.
Physique médicale	CHANTEUR J. GOUGEROT L.m.c;pr. GREMY F. m. conf. MILHAUD G. PELLERIN P. ROUCAYROL J.-Cl. TUBIANA M. m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS B. MEYER A. RENAULT P.
Psychiatrie	PICHOT P.
Psychiatrie infantile	DENIKER P. DUCHE D. FLAVIGNY H. LAPRESLE J.
Rhumatologie	DELBARRE F.
Stomatologie	CERNEA P. CHAPUT MmeA.m.c.agr. GRELLET M.
Thérapeutique	CHASSAGNE P. LAMOTTE M. MARCHE J.
Urologie	AUVERT J. MOULONGUET A. QUENU L.

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P. OFFRET G.
Clinique chirurgicale	ABOULKER P. AMELINE pr. s ch. VERNE J.-M.	Clinique o-r-l.	MADURO R.
Clinique médicale	PERRAULT M. RAMBERT P. THIEFFRY S.	Clinique pédiatrique & puér.	LAPLANE R.
Clinique obstétricale	GRASSET J. MAYER M.	Clinique psychiatrique	BARUK H.
		Clinique urologique	KUSS R.

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. pr. s ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. pr. s ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E.	LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA J.
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la bibliothéque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN A.
Conservateur	Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires	Mmes CONTET J., FORGET F. Mlles LAURENT H., LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

I N T R O D U C T I O N

Les troubles du métabolisme des lipides au cours des ictères retiennent l'attention depuis de longues années. CHABROL, avec plusieurs de ses élèves, s'est attaché à en analyser les diverses modalités. Il a insisté sur la valeur diagnostique que revêt l'évolution du taux de la lipidémie et de la cholestérolémie pour différencier les obstructions cholédociennes qui nécessitent le recours à la chirurgie et les ictères dont le traitement doit rester d'ordre médical. Il a montré l'intérêt pronostique qui s'attache à suivre les chiffres des lipides au cours des ictères et des maladies de la glande hépatique. Dans ce domaine FAUVERT a surtout insisté sur les variations du rapport d'estérification du cholestérol comme méthode de diagnostic dans les jaunisses et comme test d'exploration fonctionnelle dans les affections hépatiques. Mais l'intérêt de cette question a été renouvelé par les publications de THANNHAUSER et MAGENDANTZ puis THANNHAUSER et MAC MAHON

Ces auteurs ont montré que les élévations considérables de la lipidémie signalées jusque là de façon épisodique dans quelques rares observations représentaient le signe biologique fondamental d'une maladie très particulière, la cirrhose xanthomateuse.

Leurs publications ont suscité maintes discussions ayant trait, tant à l'autonomie de la maladie ainsi individualisée qu'à la signification de ce bouleversement humoral.

Il nous a paru digne d'intérêt de rapporter une observation où une élévation de la lipidémie analogue à celle qui caractérise la maladie de THANNHAUSER, quoique de moindre amplitude, a accompagné l'évolution, non pas d'une cirrhose ictérique de longue durée mais d'un ictère régressif d'origine très vraisemblablement virale.

A son propos nous voudrions rappeler les faits de même ordre qui ont été publiés et tenter d'envisager la signification de cette perturbation des humeurs.

OBSERVATION.

M. CAR... René, 41 ans, pharmacien, vient consulter le 8 mars 1957 pour un ictère. La maladie a débuté le 20 février, date à laquelle il ressentit des douleurs sourdes à type de pesanteur de l'hypochondre droit, une perte d'appétit, des sensations de fatigue en même temps que la température s'élevait légèrement entre 37°5 et 38°.

Après 5 jours pendant lesquels est survenue, en outre, une poussée d'urticaire, un ictère est apparu; il s'est rapidement généralisé aux téguments et aux muqueuses et s'est accompagné de l'émission d'urines très foncées et de selles décolorées, mastic; il n'y a pas eu de prurit après la disparition de l'éruption ortiée.

Dans les antécédents plus lointains, on note un état asthmatique discret et surtout des migraines assez fréquentes au cours desquelles il éprouve parfois des sensations d'endolorissement de l'hypochondre droit mais jamais de coliques hépatiques franches. Ces troubles ont été l'occasion d'examens médicaux qui ont tous signalé l'existence d'une discrète hépatomégalie. Il n'y a aucune intoxication alcoolique.

Lorsqu'il est examiné au 11e jour de la jaunisse, l'ictère est franc, d'intensité modérée , les urines sont foncées, les selles mastic dans les premiers jours se sont légèrement recolorées.Le foie est franchement augmenté de volume débordant le rebord costal de 4 travers de doigt, il est sensible à la pression; la rate est percutable et son pôle inférieur est perçu à la palpation lors des fortes inspirations, la température continue à osciller entre 37°5 et 38°.

Dans les jours suivants, l'état du malade demeure inchangé et, bien que la température soit revenue à la normale, à partir du 20 mars aucune décroissance de l'ictère n'est notée. Aussi à partir du 23 mars un traitement par la delta cortisone est entrepris à la dose initiale de 30 mgr. par jour.

Après une semaine l'ictère a nettement regressé, les urines sont plus claires, les selles sont plus foncées, le traitement est poursuivi à la dose quotidienne de 20 mgr.

Cette régression très franche de la jaunisse pendant la première semaine qui a suivi l'institution du traitement devient ensuite beaucoup plus lente et c'est seulement le 20 avril, après un mois de traitement que l'ictère conjonctival s'efface. L'administration de corticoïde sera cependant poursuivie jusqu'au 20 août soit pendant 5 mois au total, car les perturbations biologiques qui ont accompagné la jaunisse lui survivront et ne s'effaceront qu'à cette date.

On peut considérer fin août que tout est revenu à l'état antérieur = seule persiste une discrète hépatomégalie, d'ailleurs connue depuis longtemps. Toute anomalie biologique a disparu. Une biligraphie affirme la perméabilité normale de la vésicule et de la voie principale.

Le malade est revu un an plus tard, la guérison se maintient complète, sans séquelles.

En résumé, ce malade a été atteint d'un ictère précédé d'une phase infectieuse de 5 jours dont l'évolution peut être divisée en 3 phases :
- une première phase de rétention biliaire importante attestée par une accentuation rapide de la jaunisse des urines foncées, des selles mastic, qui a été brève et a duré 10 jours.

- une deuxième phase de rétention moins complète mais d'évolution prolongée que la corticothérapie semble avoir favorablement influencée et qui s'est étendue sur une période de 1 mois.

- une troisième, enfin, marquée par la persistance des signes biologiques qui accompagnaient la rétention pigmentaire, signes qui ne se sont effacés qu'après être demeurés présents pendant encore trois mois. L'évolution a été finalement totalement régressive et la guérison complète s'est, depuis lors, maintenue.

Mais l'originalité de ce cas tient à son syndrome biologique. Celui-ci a comporté une élévation très importante des lipides du sérum et cette vague d'hyperlipidémie constitue la particularité majeure de cette observation.

Le taux des lipides totaux a atteint 18 grs. puis 20 grs. par litre; le cholestérol total a atteint paral-

lèlement les taux de 5 grs et 4,80 grs; celui des phospholipides 6,75 grs. Les perturbations des lipides se sont marquées sur l'électrophorèse par une très importante élévation des béta lipoprotéines et le test de Kunkel au phénol a fourni les chiffres très élevés de 200 et 300 unités Vernes.

Ces anomalies sont survenues précocement, le cholestérol total chiffrait 3,65 grs. au 15e jour de la jaunisse, elles ont atteint le maximum vers le 35e. jour de l'ictère (lipides totaux 20 grs., cholestérol 4,80 grs., phospholipides 6,75 grs). Elles ont regressé avec un certain retard par rapport à la rétention des pigments biliaires, elles se sont ensuite totalement effacées.

Une autre particularité biologique, d'allure beaucoup plus banale, est représentée par la forte intensité des réactions de floculation, surtout du test au thymol qui a atteint les chiffres de 120 et 140 U. Vernes et la persistante positivité après l'effacement de la teinte ictérique des téguments. Ce n'est qu'au mois d'août, après 6 mois d'évolution que ces réactions ont donné lieu à des chiffres normaux.

Sur le plan étiologique, tout milite en faveur de la nature virale de la maladie. L'ictère a été précédé d'une phase prodromique de 5 jours pendant laquelle les douleurs abdominales, les troubles digestifs, la légère fièvre, l'éruption urticarienne sont venus annoncer la survenue de l'ictère. L'intensité des réactions de floculation plaide dans le même sens. Rappelons enfin, qu'après la disparition de l'ictère, une biligraphie est venue apporter la preuve de l'intégrité de la vésicule biliaire et de la voie biliaire principale.

Telle est notre observation d'ictère infectieux viral ayant comporté une élévation importante du taux de la lipidémie et ayant évolué vers une guérison qui paraît complète.

Observation M.René CARRE	11-3-57	20-3-57		1-4-57	15-4-57	3-5-57	15-6-57	16-8-57	23-9-58
Bilirubine	90mgrs	105			60	20	9	7	6
Lipides totaux		18 grs	Cortisone	20 g.	13,50g.	11 g.	8,10	7,90	8
Cholestérol total	3,65	sérum tr. 5 grs		4,80	3,75	3,10	2,10		2,20
Rapport E/T	0,74%	0,75%		0,76%	0,64%				
Phospholipides				6,75					
Electrophorèse des lipides					augm.Béta dim.alpha		augm.béta dim.alpha		
Protides totaux	80	84,5	par	75	80,5	76,5	81	78	81
Rapport S/G	1,38	1,41		1,58	1,91	1,83	2,22	2,06	1,70
Electrophorèse prothrombine							100%		
Mac Lagan	120	140	Traitement		70	80	30	15	21
Hanger	++++	++			++	+++	+++		+
Gros	1,60	2			1,95	1,95	1,80	1,95	2
Kunkel phénol	70 UV	105			195	200	300	45	27
Red colloïdal	++++	++++			++	+	++	++	0
Cadmium	0	0			0	+	0	0	0

Disparition de la teinte ictérique

Il nous paraît intéressant à son propos de passer en revue les faits principaux qui concernent l'évolution du taux des lipides au cours des ictères et nous envisagerons successivement ce qu'il advient en général :

- dans les ictères infectieux;
- dans les obstructions du cholédoque;
- dans les ictères des cirrhoses.

Nous aborderons ensuite le chapitre des ictères qui comportent dans leur évolution une élévation importante du chiffre de la lipidémie. Nous verrons que cette particularité appartient à des faits d'étiologie et d'évolution très diverses.

C'est après avoir passé en revue tous ces faits que nous tenterons d'en envisager le mécanisme et la signification.

LE TAUX DES LIPIDES DANS LES ICTERES INFECTIEUX.

1. L'ictère bénin épidémique est une affection généralement caractérisée par une phase prodromique fébrile, pseudo grippale, suivie d'une phase ictérique accompagnée d'une hépatosplénomégalie modérée. La décroissance de l'ictère commence vers le 15 e. jour de la maladie et se complète en moins d'une semaine; une longue convalescence est suivie d'une guérison totale.

2. Les particularités biologiques qui accompagnent ce bref rappel clinique méritent dans cette étude de plus amples développements:

a/. CHABROL et ses élèves se sont attachés à les préciser minutieusement dans le but de fournir, en l'absence d'un critère bactériologique qui fait défaut, des arguments en faveur de l'intervention des virus ictérigènes qui leur semble fréquente en pathologie hépatique.

Ils insistent sur quatre éléments essentiels:

- une rétention tissulaire de l'eau et des chlorures bien mise en évidence lors de la crise polyurique qui amorce la convalescence.

- une forte positivité de l'épreuve de BAUER au galactose (la galactosurie s'est révélée positive dans 20 cas sur 24 au début de l'ictère infectieux, alors que les galactosuries franchement positives sont rares au cours des cirrhoses et des lithiases).

- une ascension modérée de la bilirubinémie qui, mesurée par la méthode de l'anneau limite, atteint en moyenne 400 mg/l. Sur 61 dosages pratiqués chez 40 malades étudiés dans la thèse de P. BLANCHON, 16 résultats seulement dépassaient le taux de 500 mg/l, 45 résultats se situaient au-dessous de 500 mg/l dont 34 n'atteignaient pas 300 mg/l.

- La dissociation lipo-cholalique qui est très nette au début de l'évolution.

La cholalémie est élevée; il est même surprenant de constater que l'ictère infectieux est la maladie hépatique qui provoque les plus fortes cholalémies proportionnellement au taux de la bilirubinémie. Les taux de 100 à 120 mg. de sels biliaires sont assez fréquents accompagnant une bilirubinémie à 400 ou 500 mg/l.

Au cours de l'évolution la cholalémie régresse en premier lieu, suivie avec un léger retard par la diminution de la bilirubinémie.

La cholestérolémie est abaissée et on ne trouve pas ici la confirmation de la loi formulée par CHAUFFARD suivant laquelle tout ictère par rétention s'accompagne d'hypercholestérolémie.

E. CHABROL & J. SALLET ont insisté sur ce fait dès 1937. Par la suite MELNOTTE et MEERSMANN ont noté la même modification.

En 1945 une statistique de CHABROL portant sur 70 cas montrait que :

23	cas d'ictère infectieux s'accompagnaient d'1 taux	1,25 g/l
10	cas d'ictère infectieux avaient un taux compris entre	1,5 et 1,8
33	cas - -	1,8 et 2
3	- -	2 et 2,5
1	- un taux dépassant	2,5 g/l .

La quasi totalité des chiffres bas correspond à la phase initiale alors que les chiffres forts appartiennent à la convalescence et à certaines formes prolongées de la maladie.

C'est , en effet, pendant la période fébrile que la cholestérolémie s'abaisse, le taux redevient presque normal à l'apogée de l'ictère et peut s'élever légèrement au moment de la convalescence. Nous pouvons illustrer cette évolution en citant les chiffres suivants:

Thèse Paris 194 P.BLANCHON		Cholestérol total g/l	sels biliaires mg/l	pigments mg / l
n°193	4.10.37	1,07	56	330
	10.10.37	1,64	64	280
	25.10.37	1,88	32	100
n°230	25.10.37	0,83	80	250
	1.11.37	1,50	66	660

Thèse Mme D. FAUVERT			
M/ X	le 8e jour	1,60 g.	cholestérol
	le 20e jour	2,13 g.	-

Les lipides totaux ne montrent pas toujours une importante modification de leur taux; par contre la réaction sulfo-phospho-vanillique donne au cours des ictères infectieux des chiffres allant de 5,95 U. à 10,83 U., ce qui s'oppose de façon assez nette aux taux de 10,83 à 13,75 , voire aux taux de 20 à 25 U. retrouvés dans les obstructions biliaires mécaniques ainsi que aux valeurs de 2,85 à 4,55 U de l'ictère grave et des cirrhoses avec ictère.

Le taux des phospho-lipides étudié par une technique dérivée de la réaction SPV reste inférieur à 2 g. au cours des ictères infectieux. Nous pouvons rapprocher ces études de CHABROL des résultats donnés par NICAUD qui signalait, en 1948, au cours des ictères infectieux bénins une dissociation modérée entre les lipides totaux (méthode pondé-

rale) légèrement augmentés et le cholestérol un peu abaissé. On trouvera à la fin de ce chapitre un tableau groupant les syndromes biologiques de quelques cas d'ictères infectieux.

b/. J. CAROLI et ses collaborateurs ont également élaboré de très intéressantes statistiques concernant la biologie des ictères. Leurs conclusions rejoignent dans les grandes lignes les résultats des auteurs précédents.

La bilirubinémie est moins élevée que le taux moyen cité d'après CHABROL, mais la technique de mesure est différente : 58,6 % des cas ont, ici, des valeurs inférieures à 100 mg/l et 97 % se situent au-dessous de 300 mg/l.

Le cholestérol total a été étudié chez 142 malades; son taux est trouvé nettement abaissé 26 fois ($\leq$ 1,5 g/l) soit dans 19,7 % des cas, alors qu'il reste normal ou sub-normal 52 fois soit dans 36,6 % des cas; au total, le taux est normal ou abaissé dans 56,3 % des cas.

Nous remarquerons dans cette étude, l'absence de précision concernant le stade évolutif au moment du prélèvement, précision qui a une certaine importance puisque l'abaissement du cholestérol est initial et que le taux se relève assez vite.

Les lipides totaux ont été étudiés chez 93 malades; ils se sont révélés modérément abaissés dans 25,6 % des cas, normaux dans 38,7 % et légèrement augmentés dans 25,8 %. Là non plus il n'est pas tenu compte de la date du prélèvement. Nous grouperons plus loin en un tableau les valeurs détaillées des bilirubinémie, lipidémie, cholestérolémie au cours des ictères infectieux jointes aux taux que nous relèverons lors des ictères néoplasiques et lithiasiques.

C/. BOIVIN, HARTMANN et FAUVERT ont récemment publié les résultats de l'étude biologique de 38 cas d'hépatite virale bénigne de l'adulte:

la lipidémie s'est trouvée supérieure à 8 g/l 9 fois sur 15 dosages effectués dans la 1ère semaine de l'ictère, et 10 fois sur 17 dosages effectués dans la seconde semaine.

Les moyennes ont été de 8,4 g/l pour la 1ère semaine
et de 9,1 g/l pour la 2e. semaine.

Le cholestérol est habituellement bas: 1,55 ± 0,78 au cours des premiers jours de l'ictère.
Il n'est élevé que 8 fois sur 152 dosages effectués au cours de l'évolution.

L'abaissement du taux des esters du cholestérol est une notion admise par de nombreux auteurs :

En 1934, LAROCHE, GRIGAUT & COSTE affirmaient l'existence d'une baisse du rapport $\frac{E}{T}$ à 30 ou 40 % dans tous les ictères quelle qu'en soit la nature. Cette étude fut reprise par FIESSINGER et GORSKI , en 1939, puis en 1942 par Mme FAUVERT qui dans sa thèse chercha de plus, à établir que le taux du cholestérol estérifié est un test d'insuffisance hépatique.

En ce qui concerne l'ictère catarrhal, D. FAUVERT retrouve une baisse légère du cholestérol total accompagnée d'une diminution plus importante du cholestérol estérifié ce qui entraîne une chute du rapport E/T oscillant entre 0,30 et 0,50. Au cours de ses travaux CHABROL avait déjà noté cette diminution fréquente du rapport E/T au cours des ictères; mais elle est, pour cet auteur, aussi fréquente dans les ictères par obstructions extra hépatique que dans les ictères infectieux alors que, pour Mme FAUVERT, le rapport reste normal dans les obstructions cholédociennes pendant une longue période.

d/. Le syndrome biologique comprend encore un taux faible de phosphatases, une légère augmentation des protides totaux avec une diminution modérée des albumines accompagnée d'une hausse discrète des globulines.

Les épreuves de floculation sont très perturbées. Une technique plus récente permet l'évaluation du taux des transaminases sériques qui sont, ici, nettement augmentées.

EN CONCLUSION, dans la grande majorité des cas, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que, au cours des ictères infectieux bénins, le taux des lipides et du cholestérol est, au début, faible ou peu modifié et s'élève modérément lors de la convalescence.

3. Mais les perturbations des lipides au cours des ictères infectieux varient dans une large mesure selon les différents aspects que réalise la maladie.

a/. Il existe des formes graves représentées essentiellement par l'ictère grave et l'ictère évoluant vers la cirrhose.

- l'ictère grave peut l'être d'emblée ou le devenir assez rapidement au cours de l'évolution d'une hépatite ictérigène banale.

Les signes d'atteinte de l'état général sont beaucoup plus intenses, accompagnés d'un syndrome hémorragique et de troubles nerveux sévères.

Le syndrome biologique associe une bilirubinémie élevée, stable, à un effondrement global de la cholalémie, de la cholestérolémie, de la réaction SPV. Cette dernière se situe entre 4,55 et 2,85 U. en moyenne.

Les deux fractions du cholestérol sont abaissées mais le taux du cholestérol estérifié s'effondre encore plus rapidement que le taux du cholestérol total de telle sorte que le rapport E/T atteint des valeurs très basses, inférieures à 0,20.

Ces faits ont été notés par THANNHAUSER, EPSTEIN, par LAROCHE GRIGAUT & COSTE, par CHABROL et surtout par D. & R. FAUVERT qui les ont confirmés. Parfois les chutes des deux fractions du cholestérol se font parallèlement permettant un maintien paradoxal du rapport E/T.

Un tableau groupera quelques observations d'ictère grave à la fin de ce chapitre.

- au cours des formes évoluant vers la cirrhose quel que soit l'aspect de cette évolution (forme d'une seule tenue ou forme à poussées successives) le taux des lipides conserve cette valeur pronostique dans la majorité des cas : la diminution de leur taux précède et accompagne les poussées évolutives cliniques des cirrhoses post-ictériques.

b/. Il existe des formes prolongées à prédominance cholostatique. Leurs lipides évoluent de manière un peu différente.

Leur clinique est celle d'un ictère qui se prolonge sans amélioration, prenant l'aspect d'un ictère par obstruction de la voie biliaire principale. Le syndrome biologique comporte une élévation de la cholémie et de la cholalémie; les tests de floculation sont le plus souvent négatifs, il arrive parfois qu'une positivité éphémère de ces tests se révèle dans les premiers jours de l'ictère. Ils se négativent ensuite très vite.

Le cholestérol subit quelquefois la même modification: un abaissement modéré de brève durée suivi d'une augmentation progressive jusqu'à des taux qui peuvent atteindre 2,50 ou 3,75 g/l comme dans les observations citées dans le tableau ci-joint.

Le plus souvent, cette diminution initiale n'existe pas, ou bien n'est pas recherchée, le cholestérol et les lipides commencent de compagnie leur ascension régulière, atteignant en moyenne 3,50 g. et 20 Unités S P V .

Les phospho-lipides donnent à ce tableau une note un peu particulière: les travaux de CHABROL lui ont permis de distinguer plusieurs groupes d'affections hépatiques comportant des variations différentes de phospho lipides.

Rappelons les phospholipidémies effondrées des ictères graves, les phospholipidémies basses ou subnormales des cirrhoses avec ictère et les phospholipidémies élevées des néoplasmes des voies biliaires. Dans le cas d'ictères infectieux prolongés, les phospholipidémies sont de valeur moyenne.

La comparaison des taux de phospholipides avec les taux de cholestérol et de la réaction SPV est particulièrement intéressante:

alors que "la rétention des principes biliaires est massive et proportionnée dans tous ses éléments au cours des ictères cancéreux, elle est partiellement dissociée aux dépens des phospholipides dans les ictères infectieux qui en imposent pour un cancer ou une lithiase par le taux élevé du cholestérol et des lipides totaux".

Cette dissociation est d'autant plus précieuse qu'il s'agit là d'ictères trainant en longueur dont l'épreuve de HANGER franchement négative ne permet pas l'identification. Les travaux de ALBRINCK ont confirmé ces notions.

EN CONCLUSION, au cours des ictères infectieux, les lipides, le cholestérol total répondent dans l'ensemble au schéma suivant:

- dans la forme bénigne habituelle le taux du cholestérol reste normal ou tend à s'abaisser à la phase initiale de la maladie, il se relève ensuite lors de la convalescence.

- dans les formes graves, le taux des lipides s'abaisse, qu'il s'agisse d'ictère grave ou d'une forme prolongée cirrhogène.

- dans les formes prolongées cholostatiques, le cholestérol tend à se relever et le taux de la lipidémie est alors du même ordre que celui qui caractérise les ictères obstructifs que nous allons maintenant envisager.

Thèse P. BLANCHON - ICTERES INFECTIEUX BENINS

	Lipides S P V	Chlestérol total	Sels Bil. mg/l	Pigments mg/l
°361				
20-4-44		1,92	144	
(3e jour de l'ict.)				
22-4-44	8,75	1,92	166	640
29-4-44	11	2,14	40	300
°1126				
14-11-41	11	0,85	40	900
28-11-41	8,75	1,87	24	260
°1378				
6-11-42	8,75	0,93	104	450
8-12-42	8,75	1,50	32	66
°631				
6- 2-40	6,25	0,53	24	220
12- 2-40	11	0,83	28	250
°104				
7- 7-38	12,50	1,20	96	250
15- 7-38	11	1,24	52	250
25- 7-38	12,50	1,36	-	250
1- 8-38	12,50	1,24	40	120
8- 8-38	11	1,36	24	100
°1168				
9- 1-42	8,75	0,50	112	1120
23- 1-42	11	1,55	32	560
°442				
7- 2-38	8,75	0,60	96	1000
15- 2-38	11	1	96	300
°451				
10-10-44	4,25	0,50	112	900
17-10-44	7,50	1,24	24	640
24-10-44	7,50	1,50	24	500
4-11-44	-	1,66	-	71

RE GRAVE	Pigments mg/l	Sels mg/l	Ch.T[1] g/l	Ch.Est Rapp[t] E/T	R.SPV	Lip.T[x]
rvation ABROL & PARROT phie jaune e	660	0	0,80			
rvation ABROL & OLA, n°392 -44 -44 -44 dé le 29.6.44	450 500 640	64 48 56	1,50 1,36 1,07	0,66 - 0,14	12,50 11 7,50	
rvation thèse LANCHON.						
n° 1357 phie subaigue oie. -42	900	32	0,93		6,25	
..34 ans re catarrhal avé au 15e J.	500	25	0,75		3,75	
...n° 338 re aggravé s 2 mois	2250	88	1,25	0,22	5,50	
..... 34	1500	80	1		11	

	Pigments mg/l	Sels mg/l	Ch.T[l] g/l	Ch.Est	Rapp[t] E/T	R.SPV	Lip.T[x]
:de EPSTEIN phie hépatique e post-throm- de veine porte			1,35 1,44 1,18	traces 0,44 0	0,31		
rvations Thèse AUVERT.							
. Ictère gra- igu. 16e jour édé le 20e J.)	960	8	0,50	traces			
Ictère grave igu 18e jour 32e jour dé le 35e jour	2590 2560	224 196	3,10 1,35	1,04 0,40	0,33 0,29		
rvations 'ABROL. UB... AY... OMET... UM...			0,90 1,31 1 1,20			4,55 3,5 3,5 2,85	5,7 6,48 5,10

CTERES INFECTIEUX PROLONGES. PUBLICATIONS DE E.CHABROL & P. BLANCHON.

	Pigments	Sels Bil.	Chol. T^t	E/T	Lipides R. SPV
Le Ba. n°367 au mois de l'ictère					
2.5.44	900	192	3,75	0,35	37,5
9.5.44	900	80	2,14	0,57	31
5.5.44	750	122	3,75	0,44	23,50
3.5.44	Intervention = cholécystostomie				
lioration clinique					
5.6.44	560	72	2,14	0,35	23,50
0.6.44	450	48	2,14	0,28	12,50
7.6.44	200	32	2,14	0,87	11
valescence					
3.10.44	40	80	2,14	0,77	17,50
6. 2.45	-	24	1,87	-	7,50
s ictère d'un s					
.3.45	900	80	1,87	-	20
.3.45	340	24	1,87	-	20
. ictère au mois					
.2.44	1120	128	1,66	-	17,5
.2.44	750	128	1,66	-	11
2.3.44	750	160	1,50	-	11
0.3.44	600	96	1,66	-	12,5
0.3.44	450	48	1,87	-	11
rison au 4e s.					
d..					
2.4.39	350	90	2,14	-	17,5
0.5.39	cholécysto duodénostomie				
2.5.39	96	24	2		12,5
5.5.39	100	20	2,50		12,5
1.6.39	87	24	2		12,5
5.7.39	71	0	3		11
0.7.39	56	0	1,85		7,5
rison.					

ICTERES INFECTIEUX PROLONGES - OBSERVATIONS VARELA FUENTES & MESCIA.

	Bilirubine	Phospho-lipide en P.n.9	Ch.Total	Mac Lagan	Phospha-tase alcal U. B
ervation II.					
e jour d'ictère	270	24,0	3,81	124	18
e -	160	32,0	3,10	124	28
e -	29	-	3,15	114	13
ervation III.					
e j.	290	11,6	1,86	3	19
e j.	36	5,6	1,62	3	-
rvation IV.					
j.	560	-	1,92	3	16
j.	470	-	3,10	2	11
j.	190	-	2,90	2	5

LA LIPIDEMIE AU COURS DES OBSTRUCTIONS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE .

Les obstructions de la voie biliaire principale sont essentiellement de deux sortes: l'obstruction néoplasique , la lithiase du cholédoque.

I. L'obstruction néoplasique est le cas le plus typique de l'obstacle qui se complète progressivement sans laisser de rémission; la teinte jaune des téguments et des muqueuses s'intensifie en même temps que croissent l'hépatomégalie et la distension vésiculaire.

Le syndrôme biologique de rétention pure est caractérisé par une augmentation régulière des principes biliaires parallèlement à l'élévation du cholestérol, des lipides totaux et des phospho-lipides.

Il est fréquent de constater au 3e. mois d'un ictère par obstruction néoplasique un syndrôme biologique fait d'une bilirubinémie à 1.500 mg/l, d'une cholalémie à 100 mg/l, d'une cholestérolémie à 4 gr. alors que la réaction S P V dosant les lipides est à 25 U. et que les phospho-lipides atteignent 4,50 gr.

Ces faits sont couramment vérifiés; J. CAROLI a pu retrouver un cholestérol supérieur à 2,2 g/l. dans 84 % des cas et des lipides supérieurs à 11 g/l dans 55 % ainsi que le montre la statistique exposée à la fin de ce chapitre.

Quelques observations extraites des publications de E. CHABROL et de FAUVERT illustrent cet ensemble biologique tout en étant progressive , l'augmentation du cholestérol est néanmoins assez rapide ainsi que le montre cette statistique portant sur une centaine de cas:

le cholestérol atteint ou dépasse 2,50 g/l.,

dans 25 %	des cas	au 15e	jour de l'ictère
dans 70 %	-	30e	-
dans 80 %	-	45e	-
dans 84 %	-	60e	-
dans 100 %	-	3e mois	de l'ictère
dans 85 %	-	5e	-
dans 80 %	-	au-delà du 5e mois.	

(Revue Internationale d'hépatologie , année 1951, n° 1, p.29).

Remarquons dans cette étude l'existence d'un plafond vers le 3e mois, suivi parfois d'un léger abaissement des taux de cholestérolémie.

Il s'agit là d'un fait assez fréquent au cours des obstructions cancéreuses: l'ascension des lipides ne se poursuit pas jusqu'à la fin de l'évolution. Cette rétention massive et proportionnée des principes biliaires et des phospholipides avec ascension progressive au cours de l'évolution est la marque essentielle des ictères par obstruction néoplasique.

HABROL. Nouvelles études cliniques et biologiques sur la pathologie du foie (p.175), 1946 , MASSON .

RES NEOPLASIQUES	PIGMENTS	SELS BILIAIRES	LIPIDES	
			GRIGAUT g/l	R. SPV
rvation n°256				
1.44	900	96	2,50	15
1.44	900	128	2,75	17,5
1.44	900	128	3	15
2.44	900	128	3	20
2.44	750	96	2,75	17,5
2.44	750	96	3,75	17,5
rvation n°209				
11.43	900	64	2,50	20
11.43	1100	56	5	26,25
rvation n° 32				
2.43	1120	96	1,36	17,5
e				
.43	170	20	0,69	6,25
rvation n°285				
2.44	750	24	5	20
rvation n°183				
5.43	900	96	4	20
rvation n° 181				
10.43	1100	112	5	20

CHABROL. REVUE INTERNATIONALE D'HEPATOLOGIE 1951, n° 1 , p. 18.

	PIGMENTS mg/l	SELS BILIAIRES mg/l	LIPIDES GRIGAUT g/l	LIPIDES R. SPV
ervation n°154	850	64	1,66	20
	1350	64	1,87	25
	1500	88	1,87	35
	1750	96	3	40
ervation n°371	850	72	2	17,5
	850	96	2,50	22
ervation n°560	1600	88	2,14	12,5
	1600	96	3	20
	2000	104	3	25
	2000	64	1,36	12,50

RVATION R. FAUVERT.

			Ch. T.[1]	Ch.Est	Lipides T.
SOU... 35 ans érique depuis le 3.3. Le 2.6	1280	128	7,04	2,25	22,25

2. La lithiase du cholédoque est fréquemment à l'origine d'une obstruction entraînant un ictère par rétention. Mais il s'agit alors d'un obstacle sujet à mobilisation et par conséquent d'un ictère variable dans le temps aussi bien au point de vue clinique que biologique.

- Il existe une augmentation franche de la bilirubinémie et de la cholalémie mais leurs taux sont bien moindres que dans les ictères néoplasiques et surtout ils sont variables, augmentant au cours des poussées pour diminuer à nouveau au cours des rémissions.
Cette évolution s'oppose pleinement à la progression constante des principes biliaires au cours des néoplasies.

- Les taux des lipides et du cholestérol s'élèvent également mais proportionnellement plus que ne s'accroît la rétention pigmentaire, ce qui entraîne une certaine dissociation aux dépens de la cholémie et de la cholalémie.

Les valeurs du cholestérol et de la réaction S P V restent les éléments les plus constamment élevés au cours des ictères par obstruction calculeuse du cholédoque, tout au moins tant que aucune complication infectieuse ne survient.

Nous réunirons plus loin, en un tableau, quelques observations du livre de E. CHABROL "Nouvelles études cliniques et biologiques sur la pathologie du foie".

L'étude de CAROLI illustre bien cette notion d'augmentation du cholestérol au cours de l'ictère lithiasique moindre que l'ascension survenant au cours du néoplasme du pancréas : en effet, pour une valeur du cholestérol compris entre 1,5 et 3,2 g/l nous trouvons 45 % des malades néoplasiques contre 61 % des lithiasiques, alors que pour un taux du cholestérol au-dessus de 3,2 g/l nous trouvons 53 % de néoplasies contre 39 % de lithiases.

De même la notion d'élévation très modérée de la bilirubine est, ici, évidente puisque 82,5 % des ictères lithiasiques ont une bilirubinémie inférieure à 100 mg/l.

Les divers auteurs sont donc généralement d'accord pour admettre au cours des lithiases un syndrôme biologique fait d'un taux relativement élevé des lipides et du cholestérol pour une rétention pigmentaire moindre.

EN CONCLUSION :

- le taux des lipides est accru dans les ictères liés à l'obstruction de la voie biliaire principale, quand celle-ci est complète comme dans l'ictère néoplasique, on assiste à une élévation progressive de leur chiffre.

- l'intérêt diagnostique de cette évolution est important car elle s'oppose au schéma habituellement observé dans les ictères infectieux.

- cette élévation progressive réalisé après un certain temps un tableau d'ictère avec forte hyperlipidémie mais il est intéressant de souligner les faits suivants:

  . cette hyperlipémie-hypercholestérolémie est accompagnée d'une forte rétention de pigments et de sels qui ont comme les lipides subi une ascension progressive.

  . elle atteint, après un certain temps, un plafond. Il est possible, entre autres facteurs, que la néoplasie causale s'oppose à une élévation plus considérable par les troubles généraux et la dénutrition qu'elle engendre.

    Dans un certain nombre de cas cependant, des chiffres très élevés ont été enregistrés, mais nous y reviendrons.

TELLES ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES SUR LA PATHOLOGIE DU FOIE.
E. CHABROL, (MASSON ,1946,p.176, p.163).

rvations ostructions calcu- es du cholédoque	Pigments mg/l	Sels biliaires mg/l	LIPIDES GRIGAUT g/l	LIPIDES R. SPV
THAN... n°212				
.11.43	340	56	5	20
.11.43	340	40	4,5	20
LL...n°320				
.3.44	500	48	2,14	17,5
.3.44	450	56	2,14	17,5
.4.44	500	-	2,14	15
.. n°334 ère passager que hépatique .3.44	380	48	2,50	11
E... n°229				
.12.43	1120	17	1,50	17,5
.12.43	1100	96	1,24	15
ervention				
.12.43	750	40	3	17,5
. 1.44	300	32	3	11
. 1.44	340	24	3	11
ervation n°266 . 4.41 ère au 2e mois	320	40	1,87	23,5
ervation n°842 au mois d'un ictère ermittent ;				
. 9.40	330	48	1,87	20
.10.40	60	traces	1,87	20
.11.40	30	traces	1,87	17
.12.40	45	48	2	20

rubine rise e :		Nombre de malades au cours des ictères infect., ict. néoplas. et ict. lithias.					
	0 & 4 mg/l	3		2		7	
	4 & 10	7				8	
	10 & 20	15	58,6%	10	47%	4	82,5 %
	20 & 40	19				9	
	40 & 70	27		10		4	
	70 & 100	14				1	
	100 & 150	23	24,8%	15	32,5%	3	12,5 %
	150 & 200	13				2	
	200 & 250	12		8		1	
	250 & 300	8			19,5%	1	5, %
	300 & 400	1	16,5%	1		0	
	400 & 500	3				0	

lestérol pris re		Nombre de malades au cours des ictères infec. , ict. néoplas. & ict. lithiasiques.		
	0 & 1,g/l	6)	0	0)
	1 & 1,3	12 (19,7 %	1 2,2 %	0 (
	1,3 & 1,5	10)	0	0)
	1,5 & 1,8	18 (		6)
	1,8 & 2	20) 36,6 %	6 13,6 %	3 (34,1 %
	2 & 2,2	14 (		5)
	2,2 & 2,5	15)	4	4)
	2,5 & 2,8	6 (21,1 %	5 31,8 %	2 (26,8 %
	2,8 & 3,2	9)	5	5)
	3,2 & 3,6	3 (	4	6)
	3,6 & 4	12) 10,5 %	6 22,7%	0 (14,6 %
	4 & 5	7 ((	6	6)
	5 & 8	9) 11,9 %	5 29,6%	4 (24,4 %
	8 & plus	1 (	2	0)

ides to-x com-entre:		Ictères infect.	Ictères néopl.	Ictères lithias.
	4 & 5 g.	2)	3) 10,3 %	1) 3,7 %
	5 & 6	3 (5,3 %	3 (	0 (
	6 & 7	13) 20,4 %	3 10,3 %	5) 33,3%
	7 & 8	6 (		4 (
	8 & 9	16)	)	2)
	9 & 10	11 (38,7 %	7 (24,1 %	5 (37 %
	10 & 11	9)	)	3)
	11 & 13	15)		3)
	13 & 15	9 (25,8 %	7 (24,1 %	0 11,1 %
	15 & 18	2)		2)
	18 & 21	3 (9,6 %	9) 31,1 %	0 (14,8 %
	21 & plus	4)	(	2)

D'après les résultats des études statistiques du livre "LES ICTERES", J. CAROLI (MASSON 1956).

LES ICTERES DES CIRRHOTIQUES.

Le chapitre des ictères des cirrhotiques demeure entouré d'obscurité car sous ce vocable se placent des faits très disparates.

Nous envisagerons ici les ictères qui peuvent survenir au cours de la cirrhose alcoolique commune.

I. Les cirrhoses alcooliques qu'elles soient atrophiques ou hypertrophiques ne comportent habituellement pas d'ictère dans leur symptomatologie. Tout se borne à un subictère des conjonctives avec une cholémie discrètement élevée à 30 ou 40 mg/l et la présence de sels biliaires dans le sang.

2. Parmi les ictères qui apparaissent chez un malade porteur d'une cirrhose alcoolique nous considérerons ainsi que l'ont fait LEBON & CLAUDE (Semaine des Hôpitaux 1958) plusieurs classes de faits.

On peut distinguer des ictères passagers ayant un aspect clinique d'ictère catarrhal, une biologie également conforme au tableau rencontré au cours des hépatites épidémiques si ce n'est un aspect un peu particulier de la galactosurie (les concentrations initiales sont élevées mais ensuite l'élimination est prolongée comme il est habituel de le voir au cours des cirrhoses).

Ces ictères guérissent en deux ou trois semaines sans que l'état du malade paraisse aggravé par cet épisode. Par contre, il existe des ictères marquant une poussée évolutive ; il peut s'agir d'un syndrome ictéro ascitique, d'un syndrôme ictéro-oedémateux, d'un syndrôme ictéro - hémorragique.

L'ictère chronique est une forme plus rare au cours des cirrhoses alcooliques. Cet ictère persistant, longtemps isolé survient surtout chez les malades porteurs d'une

cirrhose avec hépatomégalie dure, mélanodermie et syndrôme de rétention incomplète: bilirubinémie augmentée, cholalémie modérée, cholestérolémie inférieure à 3 g. L'évolution se fait en général en une dizaine de mois vers la constitution d'une ascite qui complète le syndrôme.

3. La signification étiopathogénique des ictères chez les cirrhotiques a été diversement appréciée. De nombreux facteurs peuvent entrer en jeu sans s'exclure.

a/. L'ictère peut être la manifestation d'une poussée d'hépatite secondaire à une aggression chirurgicale ou infectieuse quelque soit l'organe touché: l'ictère survenant au cours d'une pneumonie chez un cirrhotique est un exemple classique.

b/. Des intoxications alimentaires atteignant la glande hépatique par voie digestive peuvent avoir une action, de même que les carences nutritionnelles. Elles entraîneraient une poussée stéatosique et la brusque distension cellulaire créée par la stéatose dans un lobule inextensible pourrait être à l'origine de la poussée ictéro-ascitique (FIESSINGER, CACHERA, POPPER).

c/. Le rôle des virus est certainement considérable. Pour E. CHABROL, l'ictère chez un cirrhotique est assez souvent le résultat de la rencontre fortuite d'un virus et d'une cirrhose. Le surcroît de dégradation hépatique provoquée par cette rencontre expliquerait l'apparition à ce moment du syndrôme ictéro-ascitique. L'évaluation des transaminases permet actuellement d'admettre que une augmentation franche de leur taux dans le sang d'un cirrhotique porteur d'un ictère est un argument de valeur pour retenir le rôle d'une atteinte virale surajoutée.

d/. En fait, les mécanismes qui président à l'apparition des ictères au cours de la cirrhose alcoolique sont assez mal individualisées.

Il est possible que des virus habituellement non hépatotropes (virus des V.R. par exemple) puissent se greffer sur un foie déjà lésé; on a surtout invoqué le rôle des aggressions microbiennes provenant de l'intestin.
Les coprocultures chez les cirrhotiques montrent parfois des germes pathogènes ou le développement prédominant d'un des

éléments habituels de la flore fécale; des hémocultures ont parfois permis de déceler dans le sang chez ces sujets à foie insuffisant la présence d'un colibacille, mais c'est surtout en groupant le faisceau des arguments suivants que l'intervention des germes intestinaux a été retenue : fébricule, hyperleucocytose à polynucléaires, présence dans les espaces portes d'une réaction inflammatoire parfois riche en polynucléaires.
Encore discute-t-on si ces germes intérviennent directement en gagnant la glande hépatique par la voie portale ou si leur pullulation dans l'intestin aboutit à la formation de substances aggressives pour le foie. Il n'en est pas moins vrai que le traitement anti-infectieux, par l'auréomycine en particulier, a des effets assez souvent nettement favorables.

4. Quelle est la valeur pronostique de ces ictères ?

Si nous comparons, ainsi que l'a fait E. CHABROL, les bilans biologiques successifs, une première notion se dégage: la diminution des sels biliaires alors que la bilirubinémie est élevée.

Une seconde notion est d'importance : la lipidémie globalement basse; on peut s'adresser aux dosages de lipides totaux par la méthode pondérale ou par la réaction sulfo-phospho-vanillique; on peut s'adresser à la cholestérolémie, au dosage des phospho-lipides, les résultats sont toujours concordants. E. CHABROL peut ainsi conclure: le pronostic d'une cirrhose hépatique est en général favorable quand le taux du cholestérol s'élève et se maintient aux environs de 2 g/l et que le chiffre de sels biliaires est appréciable. Au contraire il s'annonce fâcheux lorsque le taux du cholestérol tombe au-dessous de 1,20 g/l et que les sels biliaires font défaut.

Nous avons groupé en un tableau quelques syndrômes biologiques cités par CHABROL et ses collaborateurs.

Une étude récente du pronostic des cirrhoses faite par L. JUSTIN-BESANCON et M.CAROIT retrouve la valeur significative de la cholestérolémie: une chute au-dessous de 1,20 g. ne se voit pas dans le groupe de cirrhose à évolution favorable.

Le rapport E/T s'effondre en général comme les autres lipides lorsque survient un ictère chez un cirrhotique. Les travaux de D. & R. FAUVERT concluent à une chute du cholestérol total accompagnée d'une chute plus rapide du cholestérol estérifié entraînant un effondrement du rapport E/T.

Exceptionnellement le rapport peut rester normal lorsque la chute du cholestérol estérifié et du cholestérol total se fait parallèlement.

Ces auteurs ont donné des exemples intéressants de cirrhoses ictériques d'évolution différente.

Thèse D. FAUVERT , 1942, Paris.

C.Mortelles	Survie	Pigments	Sels B.	Ch.total	Ch.Est.	Rapport E/T
C.Laënnec	18 j.	182	16	1,76	0,50	0,28
C.Laënnec	2 j.	1060	0	1,45	traces	0
C.Laënnec	5 m.	70	145	2	1,40	0,70
	3 m.	319	8	1,11	0,62	0,56
	2 m.	240	8	1,76	1	0,56
	1 m.	120	32	1,76	0,86	0,47
	1 j.	240	8	1,50	0,70	0,46

On retrouve dans ces cas de mauvais pronostic le maintien d'une bilirubinémie stable assez élevée, la chute des sels biliaires, l'abaissement des lipides manifesté ici par les taux de cholestérol et du rapport E/T.

Lors des poussées régressives des cirrhoses, le cholestérol remonte avec l'amorce de l'amélioration.

Thèse D. FAUVERT, Paris 1942.					
Cirrhoses ascitiques asséchées	Pigments	Sels B.	Ch.Total	Ch.Est.	Rap.E/T
1.- 14.11.38	266	16	1,77	0,69	0,39
17. 1.39	80	98	2,47	0,93	0,37
2.- 21. 3.41	130	8	2,14	1,07	0,50
16. 4.41	32	16	2	1,08	0,54
3.- 27. 1.41	350	256	1,20	0,37	0,38
14. 3.41	40	8	1,62	0,96	0,59
2. 4.41	160	128	1,82	0,88	0,48
22. 4.41	120	72	1,76	1	0,56

Nous constatons ici la baisse de la bilirubinémie avec le maintien d'un taux appréciable de sels biliaires et la restauration du taux du cholestérol.

En pratique la survenue d'un ictère au cours d'une cirrhose est souvent un signe de pronostic péjoratif; l'étude de la lipidémie, de sa courbe évolutive décroissante a une valeur hautement significative.

ervations extraites de: E. CHABROL "Nouvelles études cliniques et logiques sur la pathologie du foie". (Masson 1946) et CHABROL, BOSZORMENYI. FALLOT. Rev. Inter. d'Hépatol. 1951,n°1

	Bilirubine	Sels B.	Lipides	Ch.Total	Rapport E/T	Phosphatases U.B.
LL...325	66	24	7,50	1,36	0,54	15
rhose du foie						
5.3.44	200	24	3,75	1,15	-	6,8
t tardive	200	24	3,75	1,20	0,80	7
.335						
1.3.44	400	32	8,75	1,66	0,27	8
rh.dysentérie						
édé 13.5.44	87	32	3,75	0,75	0,30	
C... 363						
5.5.44	32	20	11	1	0,78	6,5
lioration						
... 186						
5.10.43	-	-	11	1,50	-	6,4
ite 29.11.43	-	-	3,12	1	-	15
édé 27.12.43	32	0	3,50	1	0,87	20
Y... 357						
28.3.44	80	traces	6,37	1,5	-	6
ro 17.4.44	40	-	3,75	1	-	9
ue 3.6.44	48	0	5,50	1,07	-	-
5.6.44	48	0	5,50	1,24	-	-
dé le 7.6.44						
R.. 251						
ro- 27.12.43	42	traces	6,25	1,36	-	8,2
ssiv. 29. 1.44	52	-	3,50	1,24	-	4
ophique 6. 3.44	40	0	3,50	0,93	-	-
...						
.chez un						
rho- 24. 4.41	640	0	11	1,36		
ue - 28. 4.41	300	0	8,75	1,36		
s gros 2. 5.41	500	0	3,50	1,07		
e as- 5.5.41	500	0	3,12	0,93		
e						
h.. Ictère						
z I cirrh.						
ré - 5.3.38	280	40	6,25	2,50		
ite 12.3.38	250	40	6,25	2,15		
péra- 25.3.38	250	32	4,37	1,87		
re. 28.3.38	200	0	4,37	1,07		

LA CIRRHOSE XANTHOMATEUSE.

Aux schémas de pathologie hépatique que nous venons de décrire est venu s'ajouter la cirrhose xanthomateuse caractérisée par son énorme hyperlipémie. Il est intéressant d'en rappeler un bref historique.

La cirrhose xanthomateuse décrite en 1851 par ADDISON et GULL a été l'objet de publications de divers auteurs (1873 MOXON, FAGGE; PYE-SMITH; 1890 HARDAWAY; 1905 FRITCHER; 1911 CHVOSTEK) avant que THANNHAUSER et MAGENDANTZ, puis THANNHAUSER et MAC MAHON n'en fassent une étude très complète et ne lui assigne une place dans la classification des xanthomatoses.

Pour ces auteurs la cirrhose biliaire xanthomateuse est une entité clinique bien définie, distincte de deux autres xanthomatoses appelées d'une part, hyperlipémie essentielle avec xanthomatose éruptive secondaire, et d'autre part: xanthomatose essentielle normocholestérolémique . Ces deux syndromes ne présentent d'ailleurs pas d'ictère.

THANNHAUSER et MAGENDANTZ n'ont disposé, au début, que des compte-rendus d'autopsie publiés par MOXON, par FAGGE, par PYE-SMITH et ils ont conçu leur théorie pathogénique d'après les lésions décrites alors: l'atteinte primitive serait la formation de xanthomes tant cutanés que biliaires, ces derniers causeraient une obstruction biliaire et une cirrhose secondaire.

L'étude anatomo pathologique capitale faite en 1949 par THANNHAUSER et MAC MAHON, n'a pas retrouvé ces xanthomes biliaires et la théorie fût abandonnée. Des observations typiques de C B X ont été publiées au cours de ces dernières années en France et seront citées plus loin au cours de cette étude.

Rappelons les données essentielles qui font l'individualité de la C.B.X.

Cette maladie atteint essentiellement les femmes, leur âge se situe entre 30 et 50 ans. Il n'existe aucune notion d'atteinte héréditaire ou familiale.
L'étiologie est totalement inconnue.
La maladie est caractérisée par l'association de trois syndrômes:

clinique,
biologique,
anatomo pathologique.

A/. Au point de vue clinique, la maladie se présente avant tout comme un ictère hépatomégalique de type obstructif associé à une xanthomatose cutanée d'apparition secondaire. Le début, insidieux, se fait par un prurit cutané précédant de peu un ictère d'apparence banal.

Certains auteurs ont signalé des douleurs paroxystiques de l'hypocondre droit (GIRAUD et CAZAL; CATTAN). Rapidement la maladie évolue vers sa période d'état associant un ictère franc, généralisé, variable dans son intensité mais ne cédant jamais, un prurit assez violent, une hépatosplénomégalie: c'est le tableau d'un ictère obstructif qui conduit souvent à une intervention chirurgicale inutile à la recherche d'un calcul ou d'une tumeur.

A cet ensemble, s'ajoute, après quelques mois d'ictère, un syndrôme cutané très particulier.

Il s'agit d'abord d'un xanthelasma des paupières: petites plaques jaunes "beurre frais" dont la dimension varie de 1 à 5 mm., légèrement surélevées ou bien situées juste au niveau de la peau, de consistance assez molle. Le xanthélasma est souvent accompagné de xanthomes tubéreux, petits nodules dermiques surélevant l'épiderme de teinte jaune orange, de forme et de taille irrégulières variant d'une tête d'épingle à une noisette. Le sommet de la lésion peut être le siège d'une hyperkératose. Ces nodules ne confluent jamais, ils sont habituellement isolés, quelquefois ils se retrouvent en petits groupes. Ils sont localisés sur le visage, les faces d'extension des bras, les coudes, les doigts, les fesses, les parties distales des membres inférieurs.
Les muqueuses sont généralement indemnes.

Les xanthomes plans sont des plaques jaunes, de quelques mms. à 5 cms de diamètre; on les trouve sur les coudes, les genoux, aux plis de flexion palmaire et parfois axillaire, aux plis interfessier et poplité.

Le centre du xanthome est parfois un peu décoloré avec une accentuation de la teinte sur le pourtour. Des nodules peuvent se développer en bordure d'un xanthome plan Cette atteinte cutanée faite de xanthelasma, de xanthomes tubéreux, de xanthomes plans , est permanente.

L'examen histologique de ces lésions cutanées note l'existence d'une cellule particulière: la cellule spumeuse: cellule àcytoplasme abondant chargé de gouttelettes lipidiques; après un traitement par des réactifs qui dissolvent les graisses, le cytoplasme ressemble à des mailles de filet, prenant une apparence spumeuse.

Thannhauser a décrit une variété différente d'éruption cutanée assez fréquente: il s'agit d'une éruption intermittente faite de maculo pustules qui siègent essentiellement sur le tronc et les jambes. Ces lésions varioloïdes à sommet ombiliqué recouvert d'une croûte sont inflammatoires et ne contiennent jamais de cellule spumeuse. Cette éruption peut se voir dans toute hépatite infectieuse de longue durée.

La cirrhose biliaire xanthomateuse évolue par poussées vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique.

B/. Le syndrôme biologique mérite d'être détaillé car il est capital pour l'établissement du diagnostic et certains éléments sont pratiquement pathognomoniques.

1). L'ensemble évoque le syndrôme biologique donné par un ictère de type obstructif:

- la bilirubinémie est modérément augmentée ainsi que la cholalémie,

- les phosphatases alcalines sont constamment élevées et parfois de façon considérable,

- les épreuves habituelles de fonctionnement hépatique : galactosurie provoquée et tests de floculation sont classiquement considérés comme négatifs (CATTAN). Certains auteurs ont attirés l'attention sur la positivité fréquente des tests de HANGER et de MAC LAGAN, tout au moins après une certaine durée d'évolution (FROEHLICH).

2). En association avec le syndrôme d'allure rétentionnelle le fait essentiel et qui nous occupe plus spécialement ici, est l'augmentation du taux de certains lipides à des valeurs absolument inhabituelles au cours des ictères par rétention.

Les trois éléments suivants sont associés :

(- une augmentation considérable du cholestérol,
)- une nette ascension des phospholipides,
(- une valeur normale des graisses neutres.

a/.Les lipides totaux sont évidemment très augmentés et leur valeur qui, à l'état normal se situe autour de 6 à 7 g/l, atteint fréquemment 12,50 à 18,24 g/l comme le signalent GIRARD & ANTONNY; 34,20 g/l, 20,25 g/l et 36,45 g/l dans un cas de CAROLI; 40 g/l dans l'observation de LAYANI.

b/.Le cholestérol total qui normalement se trouve de 1,50 à 2 g. est considérablement perturbé. Le taux de 6 à 8 g. est commun. LAYANI a mentionné 10,75 g/l. L'observation rapportée par A. LEMAIRE, concernant une jeune fille porteuse de calcifications hépatiques nous montre un taux de 11,64 g/l puis 12,24 g/l qui décroît ensuite à 6,80 g/l pour se situer à 4,3 g/l un peu avant la mort.

Il est fréquent de voir le taux de cholestérol s'abaisser après l'apparition de l'éruption xanthomateuse et subir ensuite quelques oscillations.

Le cholestérol estérifié suit l'ascension du cholestérol total et le rapport E/T reste à peu près normal à 70 %.

c/.Le taux des phospholipides est très augmenté: CAROLI a cité des valeurs s'échelonnant entre 4,68 et 22,10 g/l.

Cette ascension des phospholipides est due à l'augmentation de la lécithine; les taux de lécithinémie atteignent dans les observations de Thannhauser 6,25 g/l; 17,10 g/l, 21,1 g/l au lieu de 1 à 2 g. de rigueur dans un sérum normal.

d/.A l'opposé, les graisses neutres sont en quantité normale = 0 à 2 g/l? Le sérum n'est donc jamais lactescent au cours de la C.B.X.

C'est l'association des valeurs élevées du cholestérol total et des phospholipides à une valeur normale des graisses neutres dans un sérum clair qui fait l'autonomie du syndrôme biologique de la CX dans le cadre général des xanthomatoses.

3). Les résultats de l'étude des protéines sont assez variables suivant les auteurs :

THANUNAUSER les considère comme normales, nous citerons pourtant parmi ses cas:

	Protides T[x] 70 g.	S.Album. 40 g.	S.Globuline 30 g.	SA/SG = 1,5
cas 17	53	27	25	1,08
cas 19	52,5	19,4	33,1	0,59
cas 20	80	37	43	0,86
cas 20a	76	36,2	40,3	0,89
La malade de LEMAIRE présentait successivement les taux suivants :				
	76	31,5	44,5	0,70
	61	21	40	0,52

Le cas rapporté par GIRARD puis par ANTONNY dans sa thèse signalait à des examens successifs!

	Protides T^X	S.Album.	S.Glob.	SA/SG
juillet 53	88,20	34,10	52,10	0,69
février 54	79,20	30,50	48,70	0,60
avril 54	79,50	29,70	49,80	0,59

Nous pourrons donc conclure avec FROEHLICH et BUYSSENS à une hyposérinémie fréquente associée à un taux de globulines nettement augmenté, aboutissant donc à une inversion du rapport SA/SG.

L'électrophorèse met en évidence les modifications suivantes: les travaux d'AHRENS 1949, COPPER 1951, FROEHLICH 1952, précisent que l'élévation du taux des globulines est due non seulement à une augmentation des béta globulines mais aussi des gamma globulines.

Le sommet de la β globuline disparaît après délipidation du sérum (LEVER et MAC LEAN 1950).

Une augmentation des α globulines a été mise en évidence par AHRENS (1949) et FROEHLICH (1952). L'élévation des γ et β globulines est à mettre en rapport avec l'augmentation de la lipémie.

Par contre, VIVIER rapporte dans sa thèse le cas d'un malade de CATTAN qui au cours de l'évolution d'une C B X avait présenté les taux de protides suivants :

malade de CATTAN	Protides T^X	S.Album.	S.Globul.	SA/SG
25 avril	73 g.	-	-	-
4 mai	78	55	23	2,40
12 mai	72	55	17	3,20
27 mai	77	57	20	2,80

Il existait donc une protidémie normale avec hypersérinémie et hypoglobulinémie entraînant une augmentation du rapport SA/SG.

Nous avons retrouvé cette modification dans le cas de FIESSINGER.

Protides	S.Album.	S. Globul.	SA/SG
84	68	16	4,25

CATTAN rapproche ces faits de l'hypersérinémie signalée par E. MAY dans un cas de cancer primitif du foie chez un adolescent.

"On pense, dit E. MAY, très généralement que le foie joue un rôle essentiel dans la formation de la sérine et on connaît depuis longtemps l'hyposérinémie des insuffisances hépatiques, mais on n'a guère l'occasion de rencontrer des hyperfonctionnements du foie".

Nous retrouverons cette notion d'hyperhépatie dans l'étude pathogénique de la C B X.

C/.Pour décrire les lésions anatomo-pathologiques nous nous rapporterons aux travaux de Mac MAHON et THANHAUSER (1949).

- leurs études ont permis de faire justice des premières constatations concernant les précipitations xanthomateuses intrabiliaires: il n'y a jamais aucune cellule xanthomateuse dans les canaux biliaires.

- Au début de la maladie on constate l'existence d'une réaction inflammatoire exsudative et proliférative portant surtout sur les canaux de jonction (canaux de HERING) et sur les canaux biliaires terminaux interlobulaires (cholangioles) à la périphérie des lobules.

  L'espace porte, très élargi et allongé, fusionne souvent avec un espace voisin pour former plus tard un anneau de fibrose périlobulaire.

Un tissu de granulation inflammatoire infiltre la périphérie des lobules et bloque progressivement les cholangioles, détruit les cellules hépatiques immédiatement voisines et collabe de nombreux sinus. Les canaux interlobulaires habituellement bien visibles sont alors très difficiles à trouver et, dans de nombreux espaces portes ont complètement disparu. Par contre les canaux de HERING si peu visibles à l'état normal se montrent alors nombreux, allongés, ramifiés tortueux. Quelques-uns sont dilatés et pleins de bile; d'autres sont collabés et vides.

Dans tous les cas l'architecture lobulaire du foie est parfaitement préservée et la veine centro-lobulaire conserve ses rapports normaux avec le parenchyme environnant.

De nombreux thrombi biliaires distendent les canalicules intra lobulaires et endommagent les cellules situées à leur contact; mais la majeure partie du parenchyme reste intact. Il s'agit donc d'une péricholangiolite chronique qui s'étend dans la zone périphérique des lobules adjacents.

- Au stade plus avancé, l'architecture lobulaire est gravement perturbée: des bandes de tissu fibreux venues des espaces portes divisent le parenchyme en nodules irréguliers et inégaux et parfois remplacent complètement le lobule. Le parenchyme restant est composé de travées irrégulières de cellules hépatiques séparées par des sinusoïdes et du tissu fibreux.

  Les cellules de KUPFER sont infiltrées de substances lipidiques, elles forment ici et là des groupes distendant les sinusoïdes et comprimant les travées cellulaires adjacentes.

  La stase biliaire est importante.

  L'image histologique rejoint à ce moment les aspects donnés par toutes les cirrhoses en fin d'évolution.

En résumé, l'histologie caractéristique de la C B X est représentée par :

- l'absence d'obstruction extra-hépatique,
- l'absence de cellules xanthomateuses dans les canaux biliaires,
- une péricholangiolite chronique étouffant les canaux de HERING,
- une sclérose mésenchymateuse extensive partant des espaces périlobulaires,

- une stase biliaire strictement intralobulaire,
- des cellules hépatiques demeurant, dans l'ensemble, normales.

EN CONCLUSION, après les travaux de THANNHAUSER, se trouve individualisée une maladie spéciale, propre à la femme: une cirrhose avec ictère et troubles lipidiques considérables.

S GROUPES PARMI LES MALADES DE THANNHAUSER "Lipidoses" 1958.

	Choles. térol total g/l	Phospho-lipides g/l	Lécithine g/l	Graisses neutres g/l	Bilirubine	Ac. Biliaires	Phosphatases alcal.
s es	1,5 à 2,6	1,5 à 2,5	1 à 2	0 à 2	3 mg HVD Bergh	0	1 à 4UB
	4				26 mg/l		
I 39	14,60	23	21,2	0	132	50	
	Institution d'un régime sans cholestérol ni graisses animales.						
40	11,40					80	
40	8,40	15,72			90	64,4	
41	10,40						
41	8,70						
42	4,44	10					
43	2,58	18,8					
43	décédé par tuberculose généralisée avec d'innombrables nodules dans le foie.						
II 40					69		
41	11,15	22,40	17,10		175		27,5
44	3,68		6,25		159		
	décédé en décembre 44 hématémèse.						
III 41	15,35				360		
41	11,40				280		
	décédé février 43. Cachexie avec nombreuses hémorragies gingivales et rectales.						

	Choles. térol total g/l	Phospho lipides g/l	Lécithine g/l	Graisses neutres g/l	Bilirubine	Ac. biliaires	Phosphatases alcal.
X	malade déjà au régime.						
43	5,45				52		23 U B
43	6				67		21
44	5,45				78		17
44	7						
44	5				286		45
47	2				431		
47	2,75	2,90					
47	9,2	17,5		2,35	90		
47	9,62	13,25		2,30			
47	8,50	17,5		0	69		
47	6,16						
a							
9					38		
49	12,71						
49	18,60						
49	17,50	32,70		6,39	80		20 U B
	décédé en 1953.						

LES ICTERES AVEC HYPERLIPIDEMIE EN DEHORS DE LA CIRRHOSE XANTHOMATEUSE.

La description de la cirrhose xanthomateuse est venue apporter en pathologie hépatique une entité nouvelle qu'individualise outre son éruption de xanthomes, son syndrôme biologique.

Mais celui-ci ne peut caractériser à lui seul, la maladie, dans de nombreuses circonstances de la pathologie hépatique on retrouve cet ensemble d'augmentation des lipides totaux, du cholestérol, des phospholipides qui paraît alors représenter une modalité assez répandue de la biologie des affections hépato biliaires.

Ce sont ces faits que nous allons envisager maintenant .

I. Les autres cirrhoses biliaires apportent l'exemple d'affections hépatiques chroniques avec ictères où le taux des lipides est en règle élevé.

Nous distinguerons:

1/. Les cirrhoses cholostatiques par obstruction plus ou moins complète de la voie biliaire principale.

- Elles sont habituellement dues à un obstacle de nature bénigne sans surinfection notable. Les causes les plus fréquentes sont la lithiase méconnue, en particulier, l'empierrement calculeux du cholédoque, puis les rétrécissements post-opératoires du cholédoque et les papillites; des observations font état de pancréatites stricturantes, d'angiocholites chroniques sténosantes; des causes d'obstruction plus rares ont été signalées telles que la rétraction du moignon duodénal après gastrectomie et même les abcès froids ou les compressions par adénopathies tuberculeuses.

- L'aspect clinique dépend en partie de l'étiologie: nous ne parlerons pas de la forme anictérique rare, dans laquelle la cirrhose ne se manifeste que par des signes d'hypertension portale.
  Le plus souvent, il s'agit d'un ictère , évoluant depuis déjà plusieurs mois, dont il faut préciser le mode de début: ictère nu, ictère à début douloureux ou fébrile.
  L'hépatomégalie est déjà importante et la splénomégalie très nette.
  Les signes d'hypertension portale n'apparaissent qu'après un temps d'évolution assez long.

- Le tableau biologique comporte une bilirubinémie élevée avec hyperphosphatasémie et augmentation de γ globulines.

  Les tests de floculation sont dissociés: soit dissociation entre des tests de floculation très positifs et une galactosurie normale ou subnormale, soit dissociation au détriment de la réaction de HANGER qui reste négative.

  Les lipides et le cholestérol sont généralement augmentés (A. LEMAIRE). Une étude de RICKETTS, KIRSNER et PALMER concerne 43 cas de C.B. très modérément infectées; le cholestérol se trouve au-dessus de 3 g/l dans :

  4 cas parmi les 12 malades anictériques;
  6 cas parmi les 15 - modérément ictériques;
  10 cas parmi les 16 - très ictériques.

  Le cholestérol se trouve au-dessous de 1,40 chez un seul malade porteur d'une angiocholite sévère. Les 15 cas de cirrhose biliaire publiés par CAROLI et ETEVE illustrent bien les idées de ces auteurs: pour eux les lipides totaux sont rarement élevés, beaucoup moins que l'on ne pourrait s'y attendre. Le cholestérol est plus fréquemment élevé que les lipides totaux mais encore souvent subnormal. Nous grouperons en un tableau les observations citées par CAROLI et ETEVE.

- Les signes histologiques décelés sur les coupes obtenues après une ponction biopsie sont assez peu différentes des signes donnés par une cirrhose biliaire primitive sauf en un point : les canaux de l'espace porte.

  Ces conclusions de CAROLI et ETEVE rejoignent les descriptions données par D'EMEULENAERE à l'occasion des expériences sur la cirrhose cholostatique faites sur le lapin.

Il existe une sclérose intra et extra lobulaire en placards disséminés, associés ou non à une hyperplasie réticulaire fibreuse péritrabéculaire diffuse.
Le tissu fibreux est assez pauvre en éléments nucléés lorsque la sténose n'est accompagnée d'aucune infections. Les altérations hépatocytiques sont discrètes même dans les cas très évolués.
Les signes intra hépatiques de cholostase sont très importants.

Il n'y a aucune différence valable entre les C.B. primitives et les C.B. secondaires au niveau des capilli - cules intra lobulaires dilatés et engorgés de bile dans les deux cas.

Par contre les foyers d'apoplexie biliaire et l'engorgement biliaire des canaux ectasiés de l'espace porte apparaissent comme des signes fondamentaux des cirrhoses cholostatiques.

Ces canaux ectasiés de l'espace porte sont courts et parfois difficiles à identifier, parce que les espaces portes intéressés sont souvent insuffisants sur les préparations faites à partir d'une ponction biopsie.

vue Internationale d'Hépatologie 1952, n° 2.

ROLI-ETEVE = rrhoses cho- statiques	Bilirubine	Sels Bil.	Chol. total	Chol. Est.	Rapport E/T	Lipides
RME ANICTERIQUE						
1	7,6	-	2,52	2;16	0,85	-
RMES ICTERIQUES						
2 plaie du cholédoque août 1948	294,5	20	2,73	0,51	0,18	-
janv.1949	26		2,05	0,85	0,41	-
3 nov. 1950	216	0	2,5	1,75	0,69	10,2
janv 1951	33,1	-	3,16	1,91	0,60	-
4 nov. 1950	207,6	-	-	-	-	11,3
sept 1951	10,1		2,21	1,55	0,70	-
5 lithiase du cholédoque						
nov. 1950	91,4	80	5,92	1,96	0,33	13,25
fév. 1951	253,6	114	7,23	4,82	0,66	21,5
6 juin 1950	-	-	1,67	-	-	6,40
juil.1950	113	-	1,03	0,54	0,52	7,43
7 mars 1948	8	-	-	-	-	-
mars 1949	34	10	4,32	-	-	-
janv 1950	5	-	1,53	1,09	0,71	-
mars 1950	4	-	1,73	0,93	0,53	-
mai 1950	12	-	2	1,27	0,63	-
8	34,5	-	3,54	1,77	0,50	9,76
9 avril 1951	9,8	-	3	2,21	0,73	7,90
mai 1951	9	12	2,14	1,53	0,71	4,40
juil. 1951	25,4	-	-	-	-	10,40
10 K du pancréas	192	-	1,45	1,23	-	5,85
11	246	-	6,59	3,68	0,55	-
12 cholédo - cite	50,9	88	1,93	1,12	0,58	-
13 ganglionnaire	121,4	44	4,66	2,22	0,47	12
14 papillite	45	-	2,70	1,23	0,45	-
15 cholédocite	33,7	-	5,92	5,11	0,86	10,6
	15,6	96	2,64	1,60	0,68	11,5

Dans ce cadre on peut également placer les cirrhoses cholostatiques développées chez les sujets jeunes sur une obstruction congénitale par malformation des voies biliaires extra ou même intra hépatiques.

THANNHAUSER a pu étudier un cas de malformation congénitale des canaux biliaires interlobulaires. Il s'agissait d'un enfant de 10 ans, porteur d'un ictère depuis son huitième jour, qui a développé progressivement une xanthomatose cutanée sévère et une hépatosplénomégalie importante. Le syndrôme biologique comportait une ascension des graisses neutres en plus de l'hyperlipidémie et hypercholestérolémie habituelles.

Un autre cas identique a été publié par LANDRESS chez un enfant de 3 ans 1/2.

On peut se demander si le cas présenté par FREDA HERBERT n'appartient pas au même groupe: il s'agit d'une petite fille de 7 ans atteinte du syndrôme caractéristique de C.B.K. avec un taux normal de graisses neutres et des tests hépatiques normaux.

Les cirrhoses cholostatiques se rapprochent encore davantage de la C.B.X. lorsque une apparition xanthomateuse apparaît ainsi que cela peut se rencontrer chez les malades porteurs d'une oblitération de la voie biliaire principale (FROECHLICH) , et en particulier au cours des strictions post-opératoires du cholédoque.

EUSTERMAN et MONTGOMERY en rapportent 4 cas qui furent suivis de la disparition des xanthomes après le rétablissement de la voie biliaire. Leurs taux de cholestérol et de phospholipides furent respectivement :

chol. 3,03 ; 6,66 ; 7,93 ; 4,07 g/l et
P.L. 4,46 ; 2,46 ; 9,03 g/l.

2). La maladie de HANOT est une cirrhose primitive frappant surtout les hommes et dont le tableau clinique de fond est voisin de celui de la C.B.X. : ictère chronique, hépato splénomégalie.
Les symptomes d'accompagnement sont différents : le mode de début en particulier se fait souvent par une atteinte

intestinale à type de diarrhée et par une fièvre à grandes oscillations. Plus tard, une mélanodermie gris sale, diffuse, prédominant aux plis de flexion et sur les régions exposées à la lumière.

Dans une période plus avancée, un hyppocratisme digital et des micropolyadénopathies se développent. HANOT insistait sur la pléiochromie des selles qui correspondait pour lui à un hyperfonctionnement hépatique.

L'évolution se fait par poussées brusques marquées de fièvre hectique,de poussée ictérique et de douleurs hépatiques. En plusieurs années, la maladie conduit à la mort par la cachexie et l'hypertension portale.

Le syndrôme biologique comprend comme la C.B.X. une hyperbilirubinémie, une cholalémie, hyperphosphatasémie avec des lipides totaux et une cholestérolémie augmentés, mais cette augmentation des lipides est loin d'atteindre les taux rencontrés dans la C.B.X. , et cette différence est capitale pour distinguer les deux maladies.

La classification anatomo-pathologique des cholostases intra-hépatiques chroniques proposée par Guy ALBOT identifie la maladie de HANOT comme une hépatite mésenchymateuse diffuse (G. ALBOT et BROUET). La lésion caractéristique est la présence de nodules lymphoconjonctifs à la frontière entre espace porte et lobule. Il en résulte une dislocation de la jonction entre les travées hépatiques et l'arbre biliaire avec destruction des canaux de HERING correspondants. Cette lésion s'accompagne d'une hyperplasie réticulaire diffuse qui respecte toutefois l'architecture lobulaire.

En fait il y a de nombreux cas intermédiaires et des difficultés considérables peuvent se présenter et empêcher un diagnostic précis surtout si l'évolution est déjà avancée.

3). EN CONCLUSION, les cirrhoses biliaires se rapprochent de la description de la cirrhose xanthomateuse et tandis que les unes s'en distinguent totalement: les obstructions de la voie principale; d'autres ont un air de parenté: les cirrhoses biliaires primitives par altérations intra hépatiques .

La différenciation formelle ne peut se faire sur un élément caractéristique mais sur l'ensemble du tableau qui dans des cas bien tranchés est suffisamment évocateur.

2. Ainsi que nous venons de le voir, la clinique, la biologie ne séparent pas toujours de façon absolue la cirrhose xanthomateuse des autres cirrhoses biliaires; les lésions anatomiques qui établissent une distinction formelle entre les cirrhoses biliaires par obstruction de la voie principale et les cirrhoses biliaires par cholostase intra hépatique, sont souvent moins complètement distinctes quand on examine un fragment de foie recueilli par ponction biopsie.

On peut également trouver quelques difficultés à affirmer l'autonomie de la cirrhose xanthomateuse quand on envisage l'aspect clinique, l'évolution, l'étiologie.

1). Les formes sans xanthomes.

A plusieurs reprises ont été publiés des cas d'ictère au long cours de type obstructif accompagné d'un syndrôme biologique fait d'hyperlipémie, d'hypercholestérolémie et de sérum clair évoquant à tous points de vue la cirrhose xanthomateuse à ceci près que l'éruption xanthomateuse n'apparaît pas.

J. CAROLI a fait état de plusieurs observations présentant cette particularité. Il ne croit pas devoir, à cause de cette anomalie, rejeter ces malades du cadre de la C.X.

L'une d'elles, Melle SCHL... ictérique depuis septembre 1950 avec une cholestérolémie à 6 g. et une hyperlipémie à 34,20 g. subit une cholécystostomie qui améliore passagèrement l'ictère. Une éruption xanthomateuse typique mais limitée à la face antérieure de l'avant bras gauche apparaît tardivement, soit deux ans après le début de l'ictère, 1 an 1/2 après l'intervention.

Mme PAY... a présenté un ictère de type rétentionnel de longue durée dont le syndrome biologique se faisait remarquer par un chiffre de lipides à 47 g. et de cholestérol total à 11 g. sans qui'apparaisse jamais d'éruption xanthomateuse.

2). L'évolution se fait,normalement de façon assez lente par une aggravation progressive de l'état du malade avec persistance de l'ictère qui peut toutefois varier dans son intensité, avec persistance de l'éruption xanthomateuse et finalement apparition de signes d'hypertention portale chez un malade devenu cachectique.

Malgré cette notion classique, nous devons admettre qu'il existe des cas donnant toutes les raisons de poser le diagnostic de C.B.X., de prévoir un mauvais pronostic et dont le pronostic se trouve démenti par une amélioration se prolongeant plusieurs années ou même une guérison véritable attestée par un retour à la normale de la clinique, de la biologie et même de l'anatomie pathologique.

Ces formes curables de la C.B.X. ont été signalées par divers auteurs.

- LOEPER et VARAY, en 1946, ont traité une femme de 22 ans qui présentait un syndrome complet de C.B.X. avec une cholestérolémie de 8,57 g. et des lipides totaux à 19,70 g. La cholécystostomie a permis la vérification de l'intégrité des voies biliaires mais aucune amélioration. Après 18 mois d'évolution une splénectomie a amorcé une régression spectaculaire se maintenant deux ans plus tard.

- Parmi les 3 malades présentées, en 1949, par GIRAUD et CAZAL se trouvait un cas de guérison consécutive à une splénectomie.

- En 1955 GADRAT et QUERCY signalaient l'évolution favorable d'un cas de C X absolument typique; ici, la cholégraphie veineuse montrait une vésicule scléro atrophique probablement lithiasique mais la voie biliaire principale était libre. Le traitement comprenait un régime hyperglucidique, hyperprotidique, pauvre en graisses et quelques cures de phényl éthylacétamide (hypostérol) ainsi que d'extraits de foie.

- CATTAN a rapporté un cas assez particulier d'ictère catarrhal prolongé qui prenait en 6 mois l'apparence d'une C.B.X. avec ictère persistant, hépatosplénomégalie, augmentation progressive du taux de cholestérol total à 5,32 g/l. La constitution d'une C.B.X. semblait imminente quand, enfin, grâce aux tubages duodénaux ou spontanément, l'évolution s'est décidée vers la guérison.

- CAROLI a rapporté un cas (Melle Schl...) d'amélioration passagère consécutive à la cholécystostomie, mais une rechute a suivi l'ablation du drain.

Chez une autre malade Mme PAY... l'orifice de cholécystostomie était véritablement bordé d'un ourlet muqueux et constituait pratiquement un anus biliaire qui fonctionnera pratiquement 27 mois. C'est à la qualité du drainage ainsi qu'à la splénectomie complémentaire que l'auteur attribue la guérison de sa malade.

Chez Mme FOR... l'amélioration a été attribuée aux tubages duodénaux.

3). Une autre question reste posée au sujet de la C.B.X. : quelle est son étiologie ?

Classiquement la C.B.X. est une maladie primitive atteignant exclusivement les femmes, elle est d'étiologie totalement inconnue.

Mais certaines publications ont amené de nombreux auteurs à discuter de facteurs étiologiques possibles.

a/. Le facteur toxique.

Les publications de HANGER et GUTMAN (1940) ont montré la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité à un produit médicamenteux (le salvarsan au cours de traitement antisyphilitique). Il s'agissait de 12 malades hommes présentant un ictère accompagné du syndrôme biologique et des images anatomo pathologiques caractéristiques de la C.B.X. L'évolution de ces cas s'est faite en plusieurs mois et toujours vers la régression, il n'existait pas de xanthomes. La pathogénie de ces cas paraissait liée à une réaction inflammatoire des espaces péri portaux et à une oblitération des canalicules biliaires comme dans la C.B.X. d'apparence primitive survenant chez la femme. Ces 12 observations ne constituent pas exactement des C.X. mais plutôt des ictères passagers avec hyperlipidémie dont nous reparlerons au cours du chapitre suivant.

Depuis le travail initial de HANGER et GUTMAN de nombreuses publications ont été faites concernant des cas d'ictères post-arsenicaux prenant l'aspect complet d'une C.B.X.

THANNHAUSER cite CHARNUTIN et LUDWIG, 1937. ELLEGART et THALLER, 1950.

Un malade de STOLZER a développé un ictère post-arsenical accompagné ultérieurement de xanthomes: sur une biopsie hépatique faite 12 mois après le début de l'ictère le diagnostic de C.B. cholangiolitique a pu être posé.

La malade présentée par LOEPER et VARAY avait débuté son ictère après la 4e injection de novarsenobenzol au cours d'un traitement anti syphilitique.

CAROLI a rapporté un cas de C.B.X. consécutif à un traitement par l'atophan et un cas d'hépatite avec très forte hyperlipidémie et évolution cirrhogène assez proche de la C.B.X., survenu après un traitement par Abadol. La chlorpromazine également a été à l'origine d'un cas de C.B.X. rapporté par MYERS. La régression de l'éruption xanthomateuse s'y est produite en quelques mois.

D'après THANNHAUSER, la méthyltestostérone ne semble pas avoir donné de syndrôme complet mais seulement un ictère avec forte hypercholestérolémie.

Des travaux expérimentaux ont été entrepris par SCHAF afin de reproduire des syndrômes analogues post-toxiques.

b/. Facteur viral.

Si nous examinons le mode de début des cas publiés nous remarquons assez fréquemment l'existence d'une hépatite infectieuse qui guérit plus ou moins complètement puis qui rechute ou qui simplement se prolonge alors que le contexte clinique se modifie.

Nous relèverons d'abord le cas de GIRARD dans lequel la maladie avait commencé par une hépatite d'origine virale probable puisqu'il existait un syndrôme fébrile avec arthralgies et myalgies. L'ictère fut presque guéri en 4 semaines ne laissant qu'une légère pigmentation cholémique et quelques troubles dyspeptiques. Six mois après cette première atteinte un ictère réapparaissait accompagné des autres signes de la C.B.X.

Citons encore l'observation de GERMAIN et MARTY, en 1948, concernant un jeune homme atteint d'hépatite dont

l'origine infectieuse est pratiquement certaine grâce à un syndrôme fébrile avec albuminurie, atteinte de l'E.G. et à la notion d'épidémicité. La cholestérolémie est d'emblée à 5 g/l. Contrairement à l'évolution constatée chez les autres sujets atteints lors de cette épidémie, l'affection se prolonge et après six mois il persiste toujours une anémie, un subictère, une hépatomégalie croissante, une cholestérolémie à 12 g., une splénomégalie percutable. L'éruption xanthomateuse survient après 1 an d'évolution et dès cette époque le taux de la cholestérolémie descend à 7,40 g. , puis 3,60 g. alors que la lipidémie décroît de 21 à 9,50 g. La mort survient après 18 mois d'évolution par une hémorragie digestive.

L'étude histologique est en parfait accord avec le diagnostic de C.B.X.

Dans le cas du malade présenté par CATTAN (thèse VIVIER)l'existence d'une hépatite au début de la C.B.X. paraît également prouvée par une épreuve de galactosurie provoquée franchement pathologique. Cet auteur fait remarquer dans un article sur "la CX et ses parentés morbides" combien le tableau fourni par l'ictère catarrhal prolongé est voisin de celui de la C.B.X. avec même une modification de la lipidémie totale.

JOSEPH et ses collaborateurs ont rapporté l'observation d'un enfant de 18 mois dont l'atteinte clinique et histologique entrait dans le cadre du syndrôme de Mac MAHON et THANNHAUSER, mais les circonstances épidémiologiques et familiales conduisaient à rapprocher ce cas des formes de cholostase intra hépatique chronique liée à une maladie virale. THANNHAUSER réfute la possibilité d'une relation de la C.B.X. avec l'hépatite à virus à cause des lésions hépatiques qu'il estime différentes dans les deux maladies, à cause de l'absence d'augmentation du nombre des cas de C.B.X. après les épidémies d'ictères infectieux qui ont accompagné les dernières guerres, à cause également de la prédilection du syndrôme C.B.X. pour les femmes alors que aucun fait de ce genre n'a été constaté pour l'hépatite virale.

Ces derniers faits constituent des faits de passage avec les ictères hyperlipidémiques transitoires que nous allons envisager maintenant.

ICTERES HYPERLIPIDEMIQUES PASSAGERS.

Certains ictères normalement passagers réalisent un tableau voisin de la cirrhose xanthomateuse avec cette différence qu'ils ne s'accompagnent pas d'éruption xanthomateuse et évoluent vers la guérison.

1/. Le temps d'évolution peut être notable et se chiffrer par quelques mois.

a/. Dans ce cadre nous trouverons les ictères toxiques. Les hépatites toxiques, d'origine médicamenteuse sont très souvent accompagnées d'une hyperlipidémie. Elles peuvent se présenter sous la forme d'un ictère par hépatite avec des tests de floculations positifs et des lésions de nécrose parenchymateuse centrolobulaire à la biopsie mais aussi nous le savons depuis la description de HANGER et GUTMAN , en 1940, sous la forme d'un ictère par cholostase intra hépatique. Dans cette forme, l'ictère apparaît de type rétentionnel avec des tests de floculation négatifs ou peu altérés, une phosphatasémie alcaline élevée ainsi que la lipidémie et la cholestérolémie.

Certains médicaments paraissent réaliser plus volontiers que d'autres cette forme clinique d'hépatite toxique.

Les arsenicaux: l'arsphénamine était le médicament utilisé pour le traitement de la syphilis des malades cités par HANGER et GUTMAN dans leur travail initial: parmi 92 malades admis pour un ictère apparu au cours d'un traitement arsenical, douze cas étaient de type obstructif, leur lésion histologique essentielle était une péricholangiolite accompagnée de thrombi biliaires dans les plus fins canalicules.

Citons quelques résultats significatifs parmi les examens biologiques de ces malades.

HANGER & GUTMAN, JAMA,115,n°4 juil.1940, p.263	Bilirubine mg/l	Phospholipides	Cholestérol total	Durée de l'ictère
31.5.39	53	19,5	2,04	
12.6.39	136	42,7	6	
16.6.39	166	41,6	6,42	
22.6.29	156	33,9	11,20	3 mois½
26.6.39	137	25,1	11,00	
29.6.39	129	25	13,10	
20.5.38	170	17,6	5,80	
1.6.38	150	13,8	4,87	2 mois ½
14.6.38	125	11,6	4,88	
21.6.38	94	11,8	-	
6.7.38	20	-	-	
24.7.39	65	16,7	15,9	
28.7.39"	65	14,9	-	
18.8.39	47	24,7	2,53	
6.9.39	40	18,1	b3,13	7 mois
4.10.39	107	25,3	3,57	
25.10.39	50	32,5	7,55	
7.11.39	150	34,8	12,5	
14.11.39	75	35,4	14,	
25.11.39	61	33,7	16,50	
11.12.39	40	35,2	24,	
26.12.39	50	26,6ç	28	
9. 1.40	83	59,2	31	
22. 1.40	190	38,4	30,50	

KOWALENSKI et FRANKEN publièrent un cas d'ictère survenu après un traitement antisyphilitique par néosalvarsan. Le cholestérol total fut dosé chaque jour pendant 26 jours, le taux dépassa 5 g. pour tomber progressivement à 3,4 g. le 30e jour.

L'hyperlipidémie associée atteignit 34 g. le 14e jour de l'hospitalisation. Le malade guérit totalement. BOCKUS cita , en 1946, un cas d'hépatite toxique dû à un arsenical et accompagné d'une cholestérolémie à 7,2 g. au 3e mois; la guérison ne fut totale qu'au 6e mois.

C'est au stovarsol administré pour un lichen plan qu'est dû un ictère cité par D. FAUVERT dans sa thèse.

Thèse D.FAUVERT	Pigments	sels	chol.total	Chol.estérifié
Ben S.H. 9e j.	1.600	182	5,70	2
17e j.	840	128	3,08	1,66
26e j.	480	128	2,50	1,36
36e j.	160	64	2	1,24

L'introduction de l'aminothiazol en thérapeutique antithyroïdienne a fait apparaître un certain nombre d'ictères étudiés par AZERAD et BERTHAUT, en 1948. Il s'agit le plus souvent de nécrose centrolobulaire dans ces cas.

Par contre les dérivés du thiouracil provoqueraient des ictères toxiques de type cholostatique.

La méthyltestostérone provoque rarement un ictère. KAPLAN n'en a relevé , en 1956, que 21 cas dans toute la littérature anglo saxonne, mais cet ictère réalise le degré le plus poussé d'obstruction intra hépatique - sans cholangite ni péricholangite, sans lésion cellulaire c'est une cholostase pure à prédominance centrolobulaire.

Les effets toxiques de la chlorpromazine ont suscité de très nombreux travaux étant donné la fréquence de la prescription de ce médicament.

L'ictère toxique dû à la chlorpromazine serait moins fréquent qu'on ne l'a cru, puisque NASSER et CAROLI l'évaluent à 1,3 % en Amérique et 7 fois moins en France. L'ictère apparaît en moyenne entre le 14e et le 25e jour du traitement. Le début peut être pseudo grippal ou bien marqué par

des troubles digestifs. L'évolution se fait en moyenne en 1 à 3 semaines et toujours favorablement.

Le syndrome biologique réalise un tableau typique d'obstruction: tests de floculation négatif, bilirubinémie phosphatasémie, lipidémie élevées.

Dans la statistique étudiée par NASSER & CAROLI le cholestérol a dépassé 2,60 g. dans 30 cas sur 37, soit 81% des cas. Cette augmentation a été 3 fois entre 5 et 6 g. et une fois à 17,68 g/l.

Sur 7 dosages de lipémie une augmentation fut trouvée 5 fois.

Rapprochons de ces chiffres les taux de cholestérol de 5 à 7 g. chez deux malades de GIRARD & COULOT.

Cet ictère réalisé si bien le type obstructif que 20 % des malades subirent une laparotomie qui montra la liberté complète des voies biliaires extra hépatiques. Le tableau histologique est celui d'une hépatite dite cholostatique ou cholangiolitique avec une infiltration inflammatoire des espaces portes, intégrité de la cellule parenchymateuse et de la structure hépatique, ictère tissulaire en grains fins intra-cellulaires et surtout sous forme de bouchons biliaires obstruant les capillicules intercellulaires alors que les canaux interlobulaires non dilatés sont vides.

En ce qui concerne la pathogénie, il ne semble pas que d'éventuelles tares hépatobiliaires puissent favoriser l'apparition d'un ictère par la chlorpromazine. Les auteurs partagent leurs faveurs entre les théories toxiques, allergiques et infectieuses.

PELNER & WALDMAN ne croient pas en l'hépato - toxicité de la chlorpromazine mais admettent que les 2 radicaux méthyl branchés sur un atome d'N puissent être antagonistes de la choline (3 radicaux méthyl sur 1 ' N), ce phénomène, inoffensif chez les personnes bien nourries pourrait ne plus l'être chez les malades dénutris.

COHEN, ARCHER & NASH ont fait deux séries d'expérimentation sur les fonctions hépato cellulaires de 94 malades traités par la chlorpromazine. Ils ont conclu à l'absence d'hépatotoxicité, il s'agirait peut-être de phénomènes d'idiosyncnasie.

NASSER & CAROLI ont pratiqué une expérimentation similaire et ont aboutit aux mêmes conclusions. Ils ont éliminé également, après expérimentation sur le lapin, un changement de viscosité biliaire et la précipitation consécutive de thrombi biliaires.

L'hypothèse d'une gène à l'écoulement de la bile dans les voies biliaires par hypertonie du sphincter d'Oddi a été défendue par MENGUY et GRINDLEY mais leurs résultats ont été controversés par d'autres auteurs (FOGLIATTI, CIOCATTO) et cette pathogénie ne paraît pas devoir être retenue.

La pathogénie allergique est celle qui rallie la majorité des auteurs, qu'il s'agisse d'une hypersensibilité constitutionnelle ou d'une sensibilisation acquise. En effet, l'ictère survient indépendamment de la dose, mais après un certain temps de traitement, l'éosinophilie est fréquente ainsi que les autres manifestations allergiques. Cette hypothèse n'a cependant pas fait l'unanimité car il arrive que l'ictère guérisse malgré la poursuite du traitement ou ne récidive pas lors de la reprise du traitement.

Il reste enfin à discuter dans cette pathogénie le rôle de l'hépatite infectieuse:

soit simple coïncidence (pathologie de rencontre de E.CHABROL),
soit réveil d'un virus sous l'action du médicament,
soit hépatite de la séringue.

Nous trouvons encore parmi les ictères d'évolution assez lente: les ictères cancéreux :

avant l'intervention palliatrice qui rétablira momentanément l'évacuation biliaire ces ictères présentent de façon non exceptionnelle des chiffres de lipides dépassant les taux habituels cités au début de ces pages.

J. CAROLI a pu isoler sur 42 cas d'ictères néoplasiques 23 cas ayant une forte hyperlipidémie soit plus de 12 g. de lipides totaux et plus de 4 g. de cholestérol.

Nous n'en retiendrons que 3 cas présentant des valeurs très fortes: Revue Intern d'Hépatologie, n° 1, T.III, 1953.

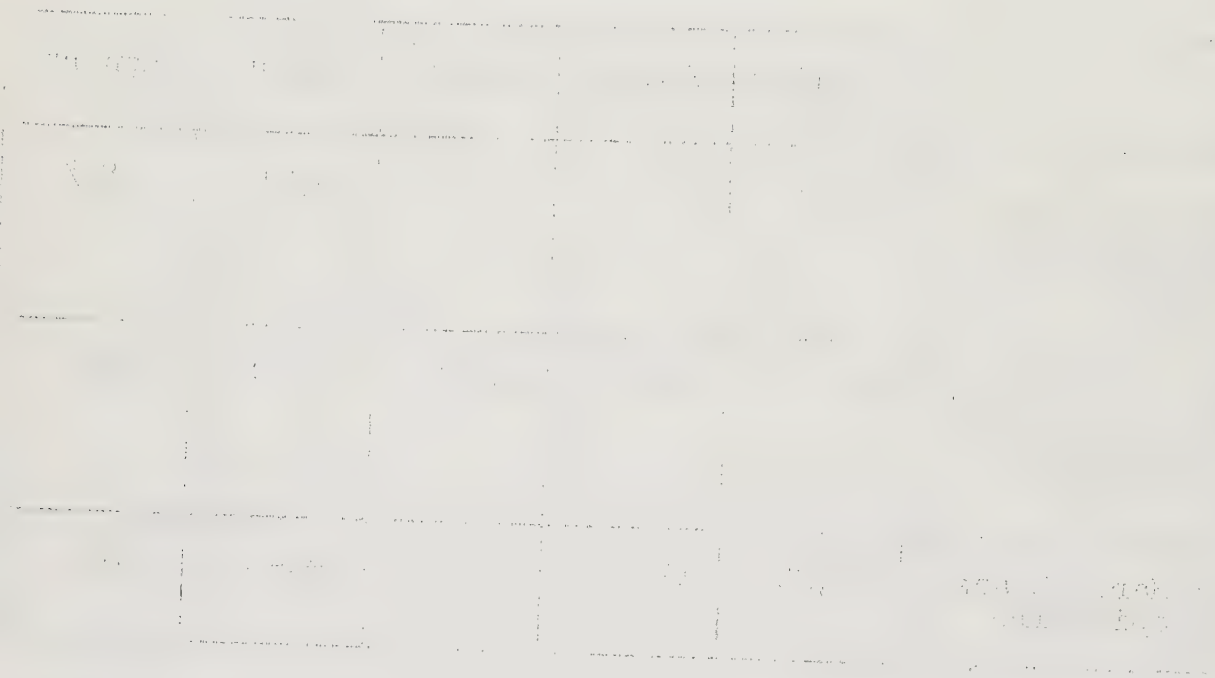
	Lipides Tx.	Ph.lip.	Chol.T.[1]	Ch.Est	Rapport
Mme Viv.68 ans néo voies biliaires supérieures	29,55	13,78	6,50	3,81	58 %
Mme Lac. 77 ans ict.par rétention sigmoïdite maligne	37	4,94	11,25	9,20	81 %
M/ Mar. 58 ans K.papillaire	23,25	11,44	6,28	4,49	70 %

SHAY a rapporté également un cas de cancer pancréatique dont le syndrome biologique comportait les chiffres suivants:

46,25 g. de lipides totaux;
Ph. lipides à 26,50 g/l;
cholestérol total à 11,58 g/l.

Au cours des obstructions calculeuses de la voie principale, J. CAROLI a pu retenir 11 malades (sur les 38 cas étudiés) qui présentaient une hyperlipidémie forte et en particulier deux d'entre eux atteignaient 20 g. de lipides totaux et 6 g. de cholestérol sanguin.

Rev.Int.Hépat. Tome III,n° 1	Lipides totaux	Phospho-lipides	Cholestérol total	Cholesté rol est.
Mme Mar.43 ans empierrement cal. culeux du cholédoque	21,5	8,71	7,23	4,82
	Cholécystectomie		1,51	1,25



Rev.Int.Hépat. T. III, n° 1	Lipides totaux	Phospho lipides	Cholestérol total	Cholestérol estérifié
Mme Deg. 39 ans lithiase cholédocienne avril 1951	22,35	11,96	7,10	5,60
		tubages duodénaux		
octobre 1951 rechute nécessitant cholécystectomie	10,20	3,57	4,66	2,69

Les cholédocites sont certainement moins fréquentes mais sur les 10 cas de l'étude qui nous occupe, 5 malades rentraient dans le cadre des hyperlipémies fortes et deux d'entre eux dans le cadre des hyperlipémies très fortes.

	Lipides totaux	Phospho lipides	Cholestérol total	Cholestérol estérifié
Mme Cham. 37 ans	13,6	5,05	5,92	5,11
Melle Herm.12 ans	30,75	-	20,45	7,50
	24,05	8,84	6,20	4,30
		intervention		
	14,25	1,71	1,86	1,40

C'est dans un laps de temps notablement moindre qu'évolue l'ictère par hépatite virale.

a/. Les hépatites virales donnent dans un nombre de cas relativement important un syndrome biologique avec hyperlipémie et hypercholestérolémie.

.Un certain nombre d'auteurs ont déjà fait état de cette notion.

CAZAL & MIROUZE mentionnent une élévation modérée de la R. S P V de CHABROL = 7 à 13 g. exprimés en gr. de cholestérol (normalement 5g.).

GOLDBLOOM signale une élévation des lipides totaux des phospho lipides et du cholestérol total.

	Lipides totaux	Chol.total	Phospholipides
normaux	8,61	1,97	2,18
hépatites	9,21	2,12	2,86

POSBORG & PETERSEN constatent à la phase initiale des ictères par hépatite une hyperphospholipidémie évoluant parallèlement à l'intensité de l'ictère.

FROEHLICH évalue l'hyperlipidémie au cours des hépatites à 66 % des cas, surtout par augmentation des graisses neutres.

NICAUD et LAUDAT mentionnent l'existence, au cours des ictères bénins, d'une augmentation modérée de la lipidémie (de 8 à 14 g/l) accompagnée d'une cholestérolémie normale, en opposition avec l'hyperlipidémie élevée rencontrée dans la S I H.

Les publications de HARTMANN, BOIVIN, FAUVERT sont en accord avec ces chiffres: ces auteurs étudient 38 cas d'hépatite virale. La lipidémie dépasse 8 g/l 9 fois sur 15 dosages effectués dans la première semaine de l'ictère, 10 fois sur 17 dosages effectués dans la 2e semaine.

Le taux le plus élevé a été 15,1 g/l.

Par contre le cholestérol ne dépasse 3 g/l que 8 fois sur 152 dosages et est habituellement bas dans les premiers jours (environ 1,50 g.).

Nous relevons dans la thèse de P. BLANCHON 2 cas d'ictère infectieux avec hyperlipémie.

	Lipides totaux	Cholestérol	Sels	Pigments
n° 882	17,5	1,66	-	320
n° 207	17,5	1,36	160	900

CAROLI & PUYO signalent un cas d'hépatite cholostatique au cours d'une grossesse avec un taux de lipides à 14,50 g/l.

Dans l'étude de CAROLI déjà citée cet auteur retrouvait 17 cas d'hyperlipidémie forte parmi 75 cas d'ictère par hépatite. Nous en relèverons quelques chiffres :

	Lipides totaux	Phospho lipides	Chol.T.[1]	Chol.Est.
Mme Duc.33 ans	21,10	8,10	5,52	3,55
Mme Tar.39 ans	13,15	4,42	6,50	1,25
			5,95	3,15
Mme Hall.46 ans	14,25	4,81	3,75	2,27

SERINGE note chez la petite Denise D..... au cours d'une rechute d'ictère catarrhal des taux de lipides à 38 g. et de cholestérol à 12 g.

Ce syndrome hyperlipidémique au cours d'un ictère peut même être de très brève durée au cours d'une hépatite très banale dont l'évolution complète s'est faite en 3 semaines. C'est la notion dont fait état Mme BONNET GAUDOS dans sa thèse qui porte sur 100 observations d'hépatite virale bénigne non cholostatique chez l'enfant.

Le critère d'hyperlipidémie est fixé à 10 g/l et 58 % des cas se placent dans cette catégorie.

De 6 à 9,99 g/l ..... 42 % des cas.
De 10 à 11,99 g/l.....14 % (
12 à 13,99 g/l.....16 % (
14 à 15,99 g/l.....13 % (58 %
16 à 17,99 g/l..... 7 %)
18 à 19,99 g/l..... 4 %)
20 & > 20 → 24,5 ..... 4 %)

Dans 58 % des cas on note une hyperlipémie précoce et transitoire accompagnée d'une hypercholestérolémie. Cette anomalie biologique ne confère aucun caractère particulier à l'ictère qui réalise par ailleurs le même tableau que l'ictère à lipidémie normale et guérit aussi rapidement et complètement.

Mme BONNET-GAJDOS. Thèse Paris 1961.

	âge	date jours	Lipides	Cholestérol	écart jours	Lipides	Cholest.
KRI	5	4	15,7	4	+ 12	7	2
CAP	9	3	13,5	-	-	-	-
BAR	8	2	22	8,5	12	7,50	2
REG	10	3	19,75	6,38	13	9,75	2,80
BAR	6	5	24,5	8,57	14	8,50	1,70
LAV	8	-	17,75	4,41	9	6	1,70
GAU	18	-	19	3,50	12	11	2,95
GAU	4,5	-	16	4,47	7	9,50	2,60
MER	5,5	-	18,5	3,60	12	9,50	2,50
LAF	6	-	14,5	3,10	10	9,75	2,30
ACH	14	-	14	-	10	7,25	2
CHA	5,5	-	15	4,65	16	4	1,50
BEN	11,5	-	14,25	4,84	14	8	1,70
GUE	2,5	-	17	3,65	14	7,50	2,30
DEB	6	-	15	3	13	10,50	2,30
BRI	13	-	16,90	3,85	11	11	2,50
GAL	4	-	17,75	5	18	8,25	2,40
GUE	9	-	17	3,50	9	12	2,60
GUE	8	-	14,75	3	8	7,50	1,50

b/. La spirochètose ictéro hémorragique présente parmi ses caractéristiques un ictère infectieux passager à recrudescence fébrile accompagné d'une lipidémie très augmentée contrastant avec un cholestérol total subnormal.

Cette particularité biologique est facilement illustrée par les exemples relevés dans les observations de NICAUD et collaborateurs.

Cette dissociation par augmentation de la lipidémie paraît beaucoup plus importante dans les spirochétoses graves; les cas mortels ont des taux allant de 12,39 g/l à 22,07 g/l alors que le cholestérol oscille entre 1,46 et 2,66 g/l. Cette dissociation très franche est maxima à la période d'état. Dans ces observations la courbe de l'urée sanguine croit parallèlement à la courbe de la lipidémie. Ces deux valeurs sont en rapport avec la gravité de la maladie.

En ce qui concerne les spirochètoses bénignes, l'augmentation de la lipidémie est moins importante, le cholestérol reste normal, la dissociation est donc moins franche. S'il arrive que la lipidémie soit très élevée au début d'une spirochétose bénigne, sa chute est rapide et fait porter un bon pronostic. La recrudescence fébrile est sans influence sur la courbe descendante de la lipidémie.

ervations de NICAUD. Pour tous ces cas le diagnostic clinique a été vérifié par un séro diagnostic ou une inoculation au cobaye.

H Graves	Bilirubine mg/l	Lipides Tx g/l	Chol.T[1] g/l	Protides g/l	S Album.	S.Glob.	R.S/G	Urée g/l
25 ans le								
e jour		13,05	1,70	61,60	38,70	22,90	1,69	3,50
e jour		18,75	2,10	-	-	-	-	5,88
10e jour								
35 ans en 48 h.	1080	22,07	2,66	59,60	39,45	20,15	1,95	4,03
31 ans le								
e jour	740	12,39	1,96	63,10				4,28
e jour	880	14,37	2,04	64,40				5,23
e jour	1050	14,46	2,04	63,85				5,37
le 16e j.								
		18	1,46	71	34	37	0,9	5
r..								1,40
au 8e j.		15,70	1,50	86	52	34	1,54	2,20
								3,65
H Bénignes								
l ans 1° j.		8,30	1,54	64,20				1,15
5e j.		12,20	2,12	74,70				0,72
11e j.		9,25	2,20	71				0,50
15e j.		8	2,10	76,80				0,45
16e j.		7,10	1,85	72,30				0,48
29e j.		5,30	1,58	78,80				0,40
as évoluant								1,70
n 3 semaines	16	9,34	2,41					0,52
								0,30
38 ans		9,60	3,14					1,20
35 ans	80	10	1,80	72,60				1
								0,35
37 ans	400	13,12	2	79,35				1,65
	350	10,16	2,08	76,35				0,68
	80	9,04	1,95	62,60				0,48
	60	7,25	2,10	69				0,60
44 ans		13,9	1,75	81,6	56,8	24,8	2,2	1,20
		8,4	3,57	84	63	21	3	0,23
+0 ans ict.		24,50	1,70	84	38,4	45,6	0,84	2,20
ériode apyr.		15,72	1,70	81	44	37	1,19	0,45
ecrudes.								
fébrile		9	2,25	68	30	38	0,78	0,20
nvalesc.		8,25	1,40	74,8	46,52	28,20	1,64	-

Le mécanisme de ces modifications humorales est difficile à éta-
n. Il est possible que le facteur rénal y joue un rôle important(NICAUD)

PHYSIOLOGIE DES LIPIDES.

Avant d'essayer de comprendre comment un tel syndrome biologique peut être réalisé par des mécanismes divers au cours d'ictères si différents, ictères néoplasiques, ictères infectieux, toxiques, lithiasiques cirrhose xanthomateuse, nous ferons un bref rappel de la physiologie des lipides.

Les notions dont nous faisons état dans ce chapitre ont été puisées essentiellement, en dehors des diverses publications consultées, dans les ouvrages d'ensemble de THANNHAUSER, BENARD & GAJDOS, Madame BONNET-GAJDOS.

Les lipides du sang sont essentiellement plasmatiques, leur taux est de 4 à 10 g/l.

Ils sont constitués:

a). de graisses neutres ou glycérides formés lors de l'estérification du glycérol par des acides gras saturés ou non (moins de 4 g/l);

b). de phospholipides , formés par l'association de glycérol, d'acides gras, d'acide phosphorique et d'une base azotée (de 1,50 à 2,50 g/l). Ces phospholipides englobent:

60 à 70 % de lécithines ou phosphatidylcholines. Ces molécules sont faites d'un diglycéride, d'un acide phosphorique et d'une choline.

8 à 10 % de lysolécithines dans lesquelles le glycéride est un monoglycéride.

5 à 10 % de céphalines: phosphatidylcolamine phosphatidylsérine et inositolphosphatide.

10 à 20 % de sphingomyélines, formées par une sphingosine liée à un acide gras par sa fonction amine et à de l'acide phosphorique par sa fonction alcool.

c). du cholestérol libre et estérifié : 1,50 à 2,50 g/l.

d). une petite quantité d'acides gras non estérifiés 0,30 g/l.

Ces divers éléments lipidiques sont dans le plasma sous forme de lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont de grosses molécules formées de protéines spécifiques associées à des glycérides, des lécithines, des sphyngomyélines, du cholestérol. Les phospholipides qui sont amphilyophiles jouent un rôle essentiel : celui de lien entre les lipides neutres et les protéines.

Ainsi que TAYEAU l'a montré, les phosphatides constituent un trait d'union entre les protides et le cholestérol: on peut, en effet, séparer la totalité du cholestérol sérique des protéines sans toucher aux phosphatides; au contraire, il est impossible d'enlever les phosphatides sans provoquer en même temps le départ du cholestérol.

Tous les pôles hydrophiles sont orientés de préférence à l'extérieur alors que les lipides neutres sont masqués à l'intérieur de la micelle. Ainsi est réalisée la solubilisation des graisses neutres dans le plasma sanguin assumant la limpidité de celui-ci.

Les procédés d'exploration de ces lipoprotéines sont au nombre de trois: l'électrophorèse de TISELIUS, l'ultra centrifugation de SVEDBERG et la précipitation fractionnée de COHN.

En clinique, l'électrophorèse de zone sur papier suffit à évaluer les diverses lipoprotéines ainsi que l'ont montré, en 1956, A. LEMAIRE et ses collaborateurs.

Il est nécessaire de pratiquer en même temps une électrophorèse sur papier des protéines afin de situer la position des lipoprotéines.

Ces divers modes d'exploration ont permis d'isoler 2 groupes : les α lipoprotéines (22 %) qui contiennent

40 à 70 % de protéines
30 à 60 % de lipides.

Les lipides de ces α lipoprotéines représentent 20 à 30 % du cholestérol libre et 35 % des phospholipides.

les β lipoprotéines (78 %) qui contiennent

18 à 22 % de protéines
78 à 82 % de lipides.

On y trouve 60 % du cholestérol total et 50 % des phospholipides.

Après élimination des α et β lipoprotéines il reste encore des lipides dans les protéines et les glycoprotéines résiduelles: 15 % du total des phospholipides et 6 % des acides gras. Ils sont attachés à des fractions protidiques qui ne sont pas toutes déterminées, les plus connus sont les lipidoalbumines.

Il existe enfin les chylomicrons qui ne migrent pas en électrophorèse mais qu'on isole par extraction à l'éther.

Très pauvres en protéines (moins de 2 %) ils sont composés de glycérides ou de cholestérol.

RAPPEL DU METABOLISME LIPIDIQUE :

Les lipides du serum proviennent de l'absorption intestinale et de la synthèse organique. Le mode de résorption intestinale des triglycérides est encore un sujet de controverse: la question reste posée de savoir si l'hydrolyse des triglycérides doit obligatoirement être totale puis suivie d'une phosphorylation ou bien si une hydrolyse partielle suffit à permettre l'absorption.

Le cholestérol alimentaire est absorbé aussi en émulsion avec les sels biliaires. La muqueuse intestinale présente une certaine sélectivité : seuls le cholestérol et le déshydrocholestérol sont résorbés alors que des corps chimiquement très voisins ne le sont pas (dihydrocholestérol par exemple).

Dans les cellules intestinales, les graisses neutres et le cholestérol sont séparés des sels biliaires, qui vont retourner au foie par la veine porte. Des triglycérides ainsi que des lécithines et des esters du cholestérol sont reformés à partir des acides gras absorbés.

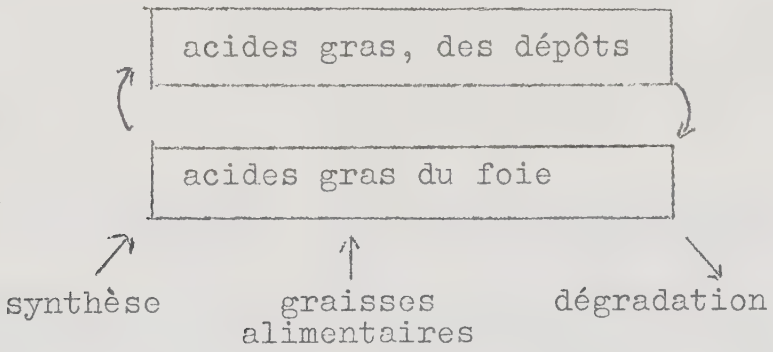
Ces trois éléments: triglycérides, lécithine, esters du cholestérol forment des chylomicrons déversés par les canaux lymphatiques dans la circulation générale. Les acides gras de courte chaîne ainsi que les monoglycérides passent directement dans les racines de la veine porte.

Les chylomicrons ont une durée de vie très courte dans le sang, leurs triglycérides semblent hydrolysés dans le sang même par une lipase qui n'apparaît dans le plasma que au moment de la digestion et qui agit seulement en présence de cofacteurs protéiques (γ lipoprotéines et albumines).

Les acides gras ainsi libérés sont fixés provisoirement sur la sérum-albumine qui les transporte au foie et aux tissus de dépôts. Presque tous les lipides absorbés sont captés par la foie qui les métabolise et les transforme avant de les restituer au courant sanguin.

LE ROLE DU FOIE.

Le schéma proposé par STETTON & SALCEDO résume les liens qui attachent le foie à chaque étape du métabolisme des graisses.



En effet le foie catabolise les acides gras, il les modifie en les saturant ou désaturant allongeant ou raccourcissant la chaîne. Il combine au glycérol des acides gras à longue chaîne carbonée pour former des triglycérides. Le foie;peut également réaliser la synthèse des graisses à partir des protides et surtout des glucides,de nombreuses expériences faites à l'aide des isotopes l'ont fermement établi.

Le foie incorpore les acides gras aux phospholipides. Ces derniers ont leur origine essentiellement dans le foie et sont, avec le cholestérol, les agents essentiels du transport des acides gras.

Ainsi BENARD et GAJDOS ont pu écrire: "l'étude du métabolisme des phospholipides par la méthode des isotopes ne laisse aucun doute sur leur rôle dans le transport des acides gras. Ces derniers provenant de l'apport alimentaire et arrivant au foie par la veine porte sont en partie utilisés par dégradation oxydative, en partie échangés contre les acides gras des phospholipides et véhiculés par ces derniers dans le sang d'abord, dans les tissus ensuite, où ils sont déposés. A ce moment, les phospholipides se chargent des acides gras de dépôts, qu'ils ramènent au foie en passant par le sang. Ce turn - over des phospho-lipides rend aussi bien compte de la migration des acides gras alimentaires vers les dépôts, que du passage des graisses de réserve vers le foie; il représente un véritable métabolisme continu des lipides qui conduit à leur renouvellement constant dans l'organisme".

Le parenchyme hépatique assure la synthèse du cholestérol à partir d'eau et d'acide acétique. Le cholestérol jouerait un rôle important dans le transport des graisses. CAHN et HOUGET l'envisage ainsi: les acides gras des triglycérides des dépôts libérés par l'action de la lipase, sont estérifiés par le cholestérol et transportés sous cette forme au foie. Celui-ci hydrolyse l'ester et incorpore l'acide gras dans une molécule de phospholipide.

C'est également le foie qui transforme le cholestérol en acides biliaires et en progestérone (BLOCH).

D'autres organes jouent un certain rôle dans le métabolisme des lipides mais mineur par rapport au rôle du foie: la cellule intestinale estérifie le cholestérol et synthétise les phospholipides. La moëlle osseuse forme des phospho - lipides ainsi que les globules rouges dans une faible mesure.

La genèse des cénapses lipido protidiques est assurée vraisemblablement par le foie, mais le mécanisme de cette opération reste mystérieux. Les constatations déjà effectuées permettent de penser que les chylomicrons ne se transforment pas en lipoprotéines dans le sang même. Cette opération s'effectue dans le foie et c'est ensuite seulement que les lipides sous forme de lipoprotéines γ et β iront aux tissus de dépôts.

Il existe un véritable turn-over hépatique de tous les lipides.

La régulation du métabolisme lipidique paraît être neuro endocrinienne.

On admet qu'il existe des centres lipo régulateurs dans le diencéphale et le thalamus mais on ignore tout de leur fonctionnement.

L'hypophyse joue son rôle par une hormone du lobe antérieur dont l'administration provoque une baisse des lipides du sang ainsi que des graisses de dépôt et une augmentation des graisses hépatiques. Cette migration, des triglycérides des dépôts vers le foie a été prouvée grâce aux isotopes lors des expériences de BARETT et collaborateurs.
A l'opposé, l'hypophysectomie entraîne une baisse des lipides hépatiques avec augmentation des graisses de dépôt.

Les surrénales agissent de deux façons:

l'injection d'adrénaline entraîne une chute des lipides sanguins et une augmentation des lipides hépatiques.

La cortico-surrénale semble, d'après les expériences de BARNES, favoriser la mobilisation des graisses de dépôt mais n'interviendrait pas dans l'absorption.

L'hormone thyroïdienne abaisse le taux des lipides sanguins, c'est ainsi que les Basedowiens présentent une chute de la cholestérolémie alors que les myxoedémateux ont un taux élévé. D'après FROEHLICH cette régulation de la cholestérolémie se fait en influençant les dépôts au niveau des tissus.

Le pancréas a un rôle complexe:
au cours du diabète expérimental du chien ne recevant pas d'insuline, apparaissent une hyperlipémie et une surcharge graisseuse du foie.

Lorsque le chien reçoit de l'insuline, il paraît se bien porter mais une dégénérescence graisseuse hépatique se développe ensuite accompagnée d'une hypolipémie (DRAGSTEDT). La choline d'une part, le pancréas par l'intermédiaire du facteur de DRAGSTEDT d'autre part, préviennent ces lésions ou les guérissent (MAC LEOD).

Les faits sont bien différents chez l'homme:
on connaît l'hépatomégalie des enfants diabétiques mal équi-

librés, l'hyperlipémie des diabétiques, même s'ils sont bien équilibrés. Ces manifestations cèdent souvent à l'hormone lipocaïc complémentaire (GRA ZELL & RADWIN).

Au cours des pancréatites aigues il est habituel de constater une hyperlipémie.

Enfin après les pancréatectomies réalisées chez l'homme on a mis en évidence une hyperlipémie avec augmentation des phosphatides (DIXON & WANGH).

Lorsqu'une anomalie de la régulation neuro endocrinienne se produit, elle entraîne un déséquilibre entre la fonction lipopexique du foie et la mobilisation des graisses à partir des dépôts et a pour conséquence une accumulation dans le sérum et une hyperlipémie de transport.

EN CONCLUSION, le rôle du foie dans le métabolisme des lipides est assez bien connu malgré quelques incertitudes; le foie joue un rôle extrêmement important sans être absolument le seul. Il reçoit les graisses, les répartit dans l'organisme et en synthétise certains, cholestérol et phospho-lipides en particulier .

MECANISME DE L'HYPERLIPIDEMIE.

Au cours des ictères, que se passe-t-il ?
Par quel mécanisme l'ictère peut-il perturber le métabolisme lipidique et engendrer l'hyperlipidémie ?

I.- La rétention biliaire peut être incriminée pour plusieurs raisons:

a/. En premier lieu, l'arrêt de l'excrétion des lipides de la bile pourrait être responsable de l'augmentation sanguine de ceux-ci. Celà ne parait pas vraisemblable (POPPER) pour les phospho-lipides dont le taux dans la bile est très faible. Ce facteur peut jouer un rôle partiel en ce qui concerne le cholestérol dont le taux d'excrétion est plus notable.

b/. En second lieu, la rétention biliaire parait provoquer une augmentation de la synthèse hépatique des lipides. BALFOUR puis POSBORG, PETERSEN signalèrent une synthèse accélérée des phospho-lipides au cours des ictères par obstruction et par hépatite aigue.
FREDERICKSON constate au cours d'une expérimentation animale une augmentation de la synthèse du cholestérol après ligature du cholédoque.

Ces notions sont refusées par FRIEDMANN et BYERS, FROEHLICH et HENDRICKY par contre admettent : "le taux des phosphatides et du cholestérol, au cours des ictères, s'élève à cause d'une accélération de la synthèse hépatique sans pouvoir exclure l'intervention d'un défaut de fixation".

c/. Enfin, en troisième lieu, la rétention des acides biliaires est un facteur d'hyperlipidémie par des mécanismes mal connus.

Dès 1935, SPERRY signalait l'action inhibitrice des sels biliaires sur la cholestériolestérase.

CHABROL, en 1945, contestait le rôle de cette inhibition en clinique car la concentration nécessaire in vitro est de 4 °/oo alors que la concentration in vivo ne dépasse pas 0,15 °/oo.

LE BRETON et PANTALEON signalent le pouvoir inhibiteur des sels biliaires même à faible dose sur la lécithase pancréatique dont l'action est couplée avec celle de la cholestérolestériase.

FRIEDMANN et BYERS estiment que l'hypercholestérolémie obtenue après ligature du cholédoque ou après injection de sels biliaires est uniquement d'ordre plasmatique; il s'agirait d'une action non pas enzymatique mais tensio-active : "il est probable que les sels biliaires permettent ou provoquent une plus grande capacité de fixation des lipides sur les globulines plasmatiques normalement liées au cholestérol".

Ces auteurs ont utilisés d'autres produits d'action tensio active tel que le Triton B 39 et ont réussi à reproduire l'hypercholestérolémie; et on peut penser avec ces auteurs, que beaucoup d'états hypercholestérolémiques jusqu'à-là considérés comme secondaires à des troubles du métabolisme du cholestérol peuvent être dus à un trouble des liaisons lipido-protidiques. Déjà les travaux de MACHEBOEUF avaient bien montré le rôle des sels biliaires dans la stabilité des liaisons lipido-protidiques.

II.- En dehors de la rétention biliaire, l'hyperlipémie peut également dépendre d'une baisse de la captation hépatique des lipides circulants, baisse de la fonction lipopexique du foie.

Certaines expériences ont montré que le blocage des cellules de KÜPFER par une IV de suspension colloïdale entraîne une hypercholestérolémie.

III.- Par ailleurs il n'existe pas de trouble nerveux ou endocrinien qui permette de retenir l'hypothèse d'une hypermobilisation des graisses de dépôt.

Un facteur rénal générateur d'hyperlipémie existe assurément, nous l'avons vu, à propos de la S I H mais il reste mal connu.

Un facteur globulaire est théoriquement possible mais n'aurait qu'une action si peu importante qu'il n'entre pas en compte.

IV.-L'hyperlipémie rencontrée au cours d'hépatites aigues curables pourrait relever d'une modification brutale des lipoprotéines circulantes; cette modification peut être sous la dépendance du taux sanguin des sels biliaires ou de la nature des phospholipides qui jouent, en effet, un rôle important dans la formation et la stabilisation des cénapses lipoprotidiques.

Peut-être les nouvelles méthodes d'électrophorèse, d'ultra centrifugation et de chromatographie montreront-elles des modifications qualitatives et quantitatives de certaines fractions des lipoprotéines sanguines. Nous nous réfèrerons pour ce chapitre à l'étude qu'en a faite Mme BONNET GAJDOS dans sa thèse. EDER, RUSS ont précisé que les lipoprotéines des ictériques diffèrent des lipo protéines normales par leur mobilité et leur teneur en lipides.

NYS et VANDERBOUCKE ont signalé dans les ictères l'existence de β lipoprotéines différentes des β lipoprotéines normales: leur vitesse de migration reste celle des β lipoprotéines normales mais leur rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospho Lip.}}$ est celui d' α L.P . PHILLIPS note également dans les ictères, même lorsque le taux des lipides totaux est normal , des anomalies qui lui permettent d'affirmer: "l'atteinte parenchymateuse du foie a un rôle dépresseur sur la concentration sérique des P.L, du cholestérol libre, du cholestérol estérifié alors que la rétention biliaire tend à élever la concentration sérique des lécithines et du cholestérol libre".

Il est possible que l'aptitude des protéines à fixer des lipides puisse être altérée. L'anomalie peut porter aussi bien sur la fraction protidique que sur la fraction lipidique de la cénapse.

Rappelons l'augmentation du taux des transaminases glutamopyruvique et oxaloacétique au début des hépatites aigues, témoignant d'un trouble enzymatique. Or les acides aminés libres des lipo protéines sont des acides glutamique et pyruvique. On peut se demander si ce trouble enzymatique n'agit pas sur la formation des cénapses.

V.- L'hyperlipidémie pourrait également relever de l'hyper - hépatie: cette notion, créée par HANOT à propos de la pathogénie de la maladie qui porte son nom, a été reprise par SHAY et HARRIS, puis par FROEHLICH.

TANNHAUSER rejoint cette conception dans la pathogénie de la C B X.

Celui-ci se pose, en effet, la question de savoir par quel mécanisme se constituent l'hypercholestérolémie et l'hyperlécithinémie. En accord avec la majorité des auteurs l'atteinte hépatique lui parait primitive et le syndrome biologique secondaire. Mais s'agit-il d'une accumulation consécutive à la rétention ou bien faut-il incriminer un facteur surajouté qui serait l'augmentation de la synthèse de ces substances par les cellules hépatiques.

En faveur de cet accroissement de la synthèse, TANNHAUSER développe plusieurs arguments:

- L'augmentation des taux atteint dès le début d'une C B X cinq à dix fois les valeurs normales en dépit du fait que le flux biliaire n'est jamais totalement interrompu.

  A l'opposé lorsqu'une néoplasie réalise une obstruction complète de la voie biliaire, la lécithine et le cholestérol sont normalement formés mais retenus dans le sang. Dans ce cas les taux augmentent, certes, mais très progressivement et ne sont multipliés que par 2 à 4 en général.

- L'éruption xanthomateuse est précoce au cours de l'évolution, permanente et définitive.

  A l'opposé lorsque, exceptionnellement, des xanthomes apparaissent au cours d'une obstruction totale, par lésion chirurgicale par exemple, ils sont transitoires et disparaissent lors de la réfection plastique du canal.

- L'étude de la courbe de la cholestérolémie faite pendant 3 ans chez une malade citée (cas XVI de THANNHAUSER) paraît très significative dans cette discussion: au début de la maladie la patiente présentait un taux de 14,69 g/l de cholestérol. En dépit d'un régime strict, le taux ne s'abaissa qu'à 8 g/l en 6 mois et s'y stabilisa pendant 2 ans et demi. Il n'était apparemment plus possible de ré-

duire cette formation exagérée de cholestérol endogène quand soudain la cholestérolémie amorça une chute progressive : 4,44 g/l puis 2,58 g/l tandis qu'apparaissaient toux et fièvre oscillante. L'autopsie révéla peu après l'existence d'une tuberculose pulmonaire aigue avec dissémination miliaire; la plus grande partie du parenchyme hépatique était remplacée par des nodules tuberculeux. Les lésions fibreuses péricholangiolitiques étaient toujours parfaitement visibles, la rétention avait donc bien duré jusqu'à la mort. Si la rétention seule était en jeu la cholestérolémie n'aurait pas dû décroître. Par contre, si nous admettons le rôle essentiel de l'accroissement de la synthèse par les cellules hépatiques, nous comprenons la chute de la cholestérolémie au fur et à mesure de l'envahissement du parenchyme par les nodules tuberculeux.

Ces arguments sont bien en faveur de la théorie soutenue par THANNHAUSER d'après laquelle l'hypercholestérolémie et l'hyperlicithénémie de la C B X sont dues à deux facteurs, à savoir une augmentation de la synthèse de ces corps et un défaut d'excrétion de ces mêmes corps.

Le second facteur est prouvé par la lésion histologique de fibrose péricholangiolitique mais la premier facteur reste une hypothèse suggérée par des faits cliniques et biologiques. Dans ces faits le rôle de la rate a été discuté car certains auteurs étendent cette possibilité d'hyperfonctionnement à tout le système Rét.End.

LOEPER et VARAY attribuent à la rate un rôle important justifié par leur guérison d'une C B X obtenue par splénectomie.

GIRAUD et CAZAL sont dans le même cas et tendent à attribuer cette action à la réduction du territoire réticulo endothélial provoquée par la splénectomie; en effet, ils admettent le pouvoir cholestérinogène de la rate pathologique .

Un argument d'appoint à la thèse de l'hyperfonctionnement hépatique pourrait être trouvé ainsi que l'a montré CATTAN dans l'augmentation du taux de sérinémie et de la valeur du rapport SA/SG dans la C B X.

En fait bien des mystères persistent et certaines hypothèses attendent des confirmations expérimentales; mais partout nous rencontrons l'action du foie qui s'il n'est pas seul en jeu parait le plus important.

C O N C L U S I O N S .

I - Nous avons observé un cas d'ictère dont l'étiologie virale était très probable et qui comportait la particularité de s'accompagner d'une forte hyperlipidémie. Cet ictère a évolué vers une guérison clinique et biologique complète.

A son propos il nous a semblé intéressant de passer en revue les principales éventualités de la pathologie hépatique qui comportent l'association d'un ictère et d'une hyperlipidémie.

2 - Cette particularité appartient avant tout à la cirrhose ictéro-xanthomateuse qui apparaît chez la femme sans cause déterminante décelable et au cours de laquelle on constate une énorme élévation du taux sanguin, du cholestérol et des phospholipides ainsi que de très nombreux xanthomes cutanés.

3 - Mais les circonstances de cette rencontre sont nombreuses et d'essences variées:

- Les ictères infectieux viraux ont habituellement un taux de lipides qui, abaissé au début de leur évolution se relève à la convalescence. Mais il est possible d'enregistrer une élévation de la lipidémie totale, tantôt comme phénomène transitoire et passager ainsi que l'a montré la thèse de Pédiatrie de Madame BONNET; tantôt de façon plus durable mais évoluant, de même que l'ictère, vers la guérison comme notre observation en est un exemple.

- les ictères par obstruction comportent dans leur symptomatologie habituelle une élévation du taux du cholestérol et des lipides. Celle-ci reste généralement modérée mais peut devenir très importante dans certains cas.

- Par contre la très grande majorité des cas d'ictères toxiques au cours de la chimiothérapie présentent une hyperlipidémie très élevée.

- Certaines observations peuvent même être considérées comme de véritables formes de transition entre ces faits et les cirrhoses xanthomateuses authentiques; tels sont les cas rares mais intéressants à souligner de:

  a/ cirrhoses xanthomateuses apparemment typiques et évoluant cependant vers la guérison.

  b/ de cirrhoses xanthomateuses dans lesquelles une étiologie toxique ou virale peut être retenue.

  c/ de cirrhoses par obstruction des voies biliaires extra-hépatiques au cours desquelles des xanthomes se sont développés.

4 - Ainsi ce syndrome hyperlipidémie-hypercholestérolémie, qui, nous venons de le voir, ne peut caractériser une étiologie, ne peut également permettre d'établir un pronostic de durée de la maladie.

Il permet, par contre, d'éliminer les formes d'ictères graves à brève échéance car, alors le taux des lipides est toujours abaissé.

5 - C'est donc sur le plan physio-pathologique qu'il faut s'efforcer de rechercher le point commun à toutes ces éventualités.

On peut remarquer que dans tous les cas se groupent deux faits communs :

- une rétention biliaire plus ou moins accentuée mais toujours incomplète.

- la conservation d'une cellule hépatique intacte ou peu altérée quand on juge de ses fonctions par les tests actuellement utilisés.

6 - Partant de ces deux constatations on peut invoquer d'une part le rôle de la rétention biliaire mais nous avons vu qu'elle est incapable d'expliquer à elle seule les très fortes hyperlipidémies - hypercholestérolémies.

D'autre part, le rôle de troubles métaboliques très particuliers de la cellule hépatique qui conduiraient à penser qu'elle puisse synthétiser en excès les lipides.

Ce mécanisme a pu être invoqué sur de sérieux arguments dans certains cas mais cependant il n'est peut être pas exclusif.

Vu :
Le Doyen

L. BINET.

Vu & permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris

J. ROCHE

Vu :
Le Président

LEMAIRE.

B I B L I O G R A P H I E

R. ANTONNY. Un cas de cirrhose ictéro xanthomateuse.
Thèse Lyon 1954.

BENARD-GAJDOS. Les fonctions hépatiques .
MASSON 1952.

P. BLANCHON. Le syndrome humoral de l'ictère bénin.
Thèse Paris 1945.

BONNET-GAJDOS (Mme). Hyperlipémie au cours des hépatites virales ictérigènes de l'enfant.
Thèse Paris 1961.

M. CACHIN, F. PERGOLA. Les étapes du diagnostic dans les ictères prolongés.
Rev. du Praticien, tome X, n° 8, 11 mars 1960.

M. CACHIN, Ch. LEVY. Aspects actuels de la chimiothérapie.
Rev. du Praticien, tome VIII, n°9,21 mars 1958.

CANNIVET. Métabolisme des lipides.
Sem. des Hôp. n° 86, 1949, 25, 3603.

J. CAROLI. Les ictères par rétention.
MASSON 1956.

J. CAROLI, ETEVE. Cirrhoses cholostatiques de l'adulte.
Rev. Int. d'hépatologie, Tome II, n° 2, 1952.

J. CAROLI, PARAF. Etude sur les cirrhoses cholostatiques.
Importance de l'exploration radiomanométrique.
Sem. des Hôp. Paris 1950, p. 760.

J. CAROLI, PARAF, CHARBONNIER. Considérations sur le syndrome biologique et le traitement de la cirrhose xanthomateuse.
Rev. Intern. d'hépatologie, tome III, n°1, 1953.

J. CAROLI, PARAF, ETEVE.
Etude histopathologique de la rétention biliaire.
Sem. des Hôp. 1950, p. 743.

R. CATTAN. La cirrhose xanthomateuse et ses parentés morbides. Presse Méd. 4 oct. 1952, 60, p. 1319.

R. CATTAN. La cirrhose xanthomateuse. Sem. des Hôp., n°9 , 2 fév. 1954.

R. CATTAN, P. FRUMUSAN, J. VIVIER. La cirrhose xanthomateuse. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1950, 66, p. 1013.

E. CHABROL. Nouvelles études cliniques et biologiques sur la pathologie du foie. MASSON 1946.

E. CHABROL. Enseignements comparatifs du cholestérol et des sels biliaires en pathologie. Presse Méd. 10 nov. 1937.

E. CHABROL. Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus ? Rev. du Praticien 1954, 4, p. 1089.

E. CHABROL, M. BORSORMENYI, P. FALLOT. Les dérèglements du foie dans le domaine des pigments, des sels biliaires et des lipides. Rev. Intern. d'hépatologie, 1951, n° 1.

E. CHABROL, COTTET. Dosage des sels biliaires du sang chez les ictériques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, mars 1935, p. 590.

E. CHABROL, P. FALLOT. L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de HANOT ? Sem. des Hôp. de Paris 1948, 24, p. 1227.

E. CHABROL, P. FALLOT, BOSZORMENYI. Nuance de la lipémie dans les ictères infectieux prolongés. Intérêt des phospholipides. Paris Médical, 15 avril 1950.

E. CHABROL, P. FALLOT, LAPRESLE. Un cas de cirrhose de Laënnec méta ictérique avec hyperplasie parenchymateuse nodulaire du foie. Paris Médical, 5 janv. 1949, n° 2, p. 40.

E. CHABROL, J. SALLET. PRonostic lointain des cirrhoses du foie.
Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 16 oct. 1936, p. 1311.

E. CHABROL, SALLET, PARROT. Le cholestérol dans les ictères infectieux.
Paris Médical, 15 mai 1937.

COLLESSON,RAUBER , GRODIDIER, SOMMELET. Hépatites ictérigènes avec cholostase d'allure obstructive.
Rev. Méd. Chir. des maladies du foie, rate, pancréas, 1956, n° 3.

DEMEULENAERE. Cirrhoses cholostatiques expérimentales.
Rev. internat. Hépatologie 1952, n° 2.

DUPUY, DEUIL, VALLIN. Sur un cas de cirrhose biliaire.
Rev. Int. Hépatologie, n° 3, 1956.

ELISSALDE. Thèse Bordeaux 1952.
Essai sur le rôle et la signification des ictères dans les cirrhoses hépatiques.

D. FAUVERT. Le cholestérol estérifié, test d'insuffisance cellulaire du foie.
Thèse Paris 1942.

R. FAUVERT. Valeur des épreuves biologiques pour le diagnostic des ictères par rétention.
Arch. des maladies du tube digestif, 1948.

R. FAUVERT. Intérêt de la cholestérolémie et plus spécialement du cholestérol estérifié en pathologie hépatique .
Rev. du foie, n°2 , mars-avril 1943, p. 103.

N. FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET & LOEPER. Dyslipoïdose cutanée et ictère.
Bull. et Mém. de la Soc. Hôp. Paris, fév. 1944.

N. FIESSINGER & WALTER. Exploration fonctionnelle du foie et métabolisme des graisses.
Encyclopédie Méd. chir., p.7010 B p1.

FROELICH. Modifications de la lipémie en pathologie.
Rev. belge de pathologie et méd. exp. juil.1950, p. 73.

FROELICH, BUYSSENS. Les xanthomes hépatiques.
Revue Int. hépatologie 1952, 2, p. 879.

FROELICH , HENDRICKY. Mécanisme de l'altération du métabolisme des lipides dans la cholostase.
Arch. Mal. App. Digestif, 1958, p. 965.

GADRAT. L'hyperlipémie essentielle.
MASSON 1958.

GADRAT, QUERCY. Cirrhose biliaire xanthomateuse d'évolution favorable en 18 mois.
Soc. Méd. Hop. Paris 1955, n° 21-22.

GERMAIN A. & MARTY. Cirrhose hypertrophique méta ictérique avec trouble important du métabolisme lipidique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, juin 1948, p. 614.

GIRARD, COULOT. Ictère au largactil.
Presse Médicale, n° 31, 1956, 64, p. 733.

GIRARD, GUILLEMIN, FRAISSE, POTTON, GRIVET.
A propos d'un cas de cirrhose ictéro xanthomateuse.
Rev. d'hépatologie, n° 10, tome 4, 1954.

GIRAUD, CAZAL. La cirrhose xanthomateuse.
Revue du foie 1949, 8, p. 19.

GIRAUD, CAZAL. Considérations sur la maladie de HANOT.
La Rev. du foie, tome 8, n° 1, 1949.

HANGER, GUTMANN. J.A.M.A. 115, n° 4, p. 263, juil. 1940.

HARDOUIN. Cirrhoses biliaires et maladie de HANOT.
La Vie Médicale, mars 1956.

L. JUSTIN-BESANCON, M. CAROIT. Le pronostic des cirrhoses alcooliques ascitiques.
Sem. des Hôp. janv. 1959, p. 200.

KOWALEWKI, FRANKEN. Un cas d'hépatite avec forte hypercholestérolémie.
Acta gastro entérol. Belg. 1949, p. 61.

LAPLANE, Mme BONNET-GOJDOS, M. ETIENNE, P. FRIGOT.
Archives Fr. de Pédiâtrie. Réunion du 5 juil.1960.

LAROCHE, GRIGAUT, COSTES. Variations du rapport des esters du cholestérol ou ch.T[1] en patho.
Presse Médicale, n° 73, sept. 1934, p.1417.

F. LAYANI. Le rhumatisme chronique déformant xamthomateux.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1939, 55, p. 343.

F. LAYANI, LAUDAT et ASTRUC. Un cas de maladie xanthomateuse.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Des Hôp. de Paris 1939, 55, p. 355.

LEBON & CLAUDE. Les ictères cirrhotiques.
Sem. des Hôp. de Paris 1958, p. 1615.

LEHNER. Indications et conséquences de la pancréatectomie.
Rev. Int. d'hépatologie, n° 2, 1955.

LELONG,ALISON, LE TAN VINH, ALAGILLE, MISSURBIN.
L'ictère du nouveau-né par obstruction sans malformation des voies biliaires.
Rev. Int. Hépatol. 1956, n° 4.

A. LEMAIRE, J. ENSELME, J. COTTET, P. CASASSUS, TIGAUD.
Les lipoprotéines du sérum - leur étude par électrophorèse de zone sur papier.
Ann. de Méd. n° 1, 1956, tome 57.

A. LEMAIRE, LOEPER, HOUSSET, DEBRAY, DOYON SEE.
Cirrhose Ict.xanth. avec calcifications hépatiques.
La Presse Méd. 25 déc. 1953, n° 82.

LEVRAT, BRETTE, CERF. Les ictères au cincophène
Rev. Int. Hépat., tome 6, 1956, n° 3.

LOEPER, VARAY. Splénohépatite ictérigène et cholestérinogène. Action de la splénectomie.
Bull. & Mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris, 22 nov. 1946.

MAY, K . primitif du foie avec augmentation de la sérine et des lipides sanguins.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 fév. et 4 mars 1949.

NASSER & CAROLI. Ictère et chlorpromazine. Etude critique.
Rev. Int. Hépat. tome 7, 1957, n° 5.

NOEL, CAROLI, PARAF. Ictère prolongé au cours d'une hépatite ictérigène. Rôle de la cholangiolose thrombosante.
Sem. Hôp. Paris, 21 nov. 1946, p. 1973.

PERA, BLANCO , MORALES & VINUELA HERRERO. Etude anatomo clinique d'un cas de maladie de HANOT.
Rev. Int. Hép. 1955, n° 7, tome 5.

RAMBERT. Pancréas et dégénérescence graisseuse.
Paris Médical, 1941, 121, 3.

RAVAULT, VIGNON, FRAISSE. Forme cholostatique de l'hépatite ictérigène subaigue.
Journal de Médecine de Lyon, p. 277, 1949.

B. RILLET. Mémoire pour le titre d'Assistant étranger.
Contribution à l'étude du métabolisme des lipides; la lipidémie et l'épreuve d'hyperlipémie provoquée au cours d'affections hépatiques chroniques.

RIMBAUD, SERRE, PASSOUANT. Hépatites chroniques et ictère par rétention.
Sem. Hôp. Paris 1948, n° 1, p. 1.

SANTENOISE, ALBOT, BAMBERGER, COTLENKO, GROGNOT, THEVENOT.
Fonction endocrine non insulinienne du pancréas et surcharge graisseuse du foie.
Revue Intern. Hépatol., n° 2, 1955.

SARLES, DELMONT, POINSO. Remarques actuelles sur la maladie de HANOT .
Marseille Médical, n° 3, 1960.

SERU. Poussée ictérique dans les cirrhoses éthyliques du foie.
Thèse Paris 1958.

THANNHAUSER. Lipidoses 1958.

VARELA FUENTES & MESCIA. Forme obstructive biliaire pure des hépatites par virose A et B.
Revue Intern. Hépat. 1955, n° 4.

VIVIER. La cirrhose xanthomateuse.
Thèse Paris 1950.